Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen
Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

Morphometrische Analyse des Nervus alveolaris inferior nach mikrochirurgischer Nervnaht im Tierexperiment

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HANS-JOACHIM SCHÖN
aus Hochspeyer

1986

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen
Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

Morphometrische Analyse des Nervus alveolaris inferior nach mikrochirurgischer Nervnaht im Tierexperiment

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HANS-JOACHIM SCHÖN
aus Hochspeyer

1986

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. D. Riediger
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Wolburg

gedruckt 1986 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Meiner Frau und
meinem Freund Axel Gotthold
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung S. 1

II. Material und Methode S. 4

1. Auswahl des Versuchstiers. Versuchsmodell S. 4

2. Operatives Vorgehen S. 7

2.1. Primäroperation S. 8

2.2. Sekundäroperation S. 11

3. Präparatentnahme S. 17

4. Histologische Aufbereitung: Semidünnschnittverfahren S. 21

5. Morphometrische Auswertung S. 23

5.1. Auswahlkriterien S. 23

5.2. Meßtechnisches Vorgehen S. 24

III. Ergebnisse S. 29

1. Klinische Befunde S. 29

1.1. Dekubitalulzera S. 29

1.2. Neurombildung S. 30

1.3. Degeneration des distalen Stumpfes S. 31

1.4. Spontanregeneration S. 32

1.5. Osteogenese S. 34

2. Lichtmikroskopische Befunde an der proximalen Nahtstelle S. 35

3. Morphometrie S. 36

3.1. Morphometrische Daten des normalen Nerven S. 36

3.2. Morphometrische Daten der Einzelbefunde S. 38

3.3. Verhalten des Mittelwert $\bar{g}$ in den einzelnen Nervabschnitten S. 62

3.4. Spannweiten der Kaliberspektren im Vergleich S. 64

3.5. Mittlerer Fehler des Mittelwertes $\bar{g}$ S. 67

IV. Diskussion S. 69

V. Zusammenfassung S. 73

VI. Literaturverzeichnis S. 74

I. EINLEITUNG

Die Wiederherstellung durchtrennter peripherer Nerven ist heute durch die Möglichkeiten und Erfolge der mikrochirugischen Technik zum Standardverfahren innerhalb der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie herangereift.

Obwohl man zunächst zurückhaltend war, den Nerv selbst zu berühren, und die Vereinigung durchtrennter Nerven durch Naht des Gewerbes der Umgebung ("cum carne") anstrebte (MILLESI 1975), wurde die Indikation zur Nervtransplantation sehr früh gestellt (ALBERT 1885). Von HUETER wurde bereits 1871 die epineurale Naht entwickelt. Die Nachteile dieser Nahttechnik suchte man durch Einscheidung mit Millipore (CAMPBELL und Mitarb. 1961), Kollagen (BRAUN 1964) oder Silastikmembran (LEHMANN und HAYES, 1967) auszugleichen ohne entscheidende Verbesserung.
Erst durch die Einführung des Operationsmikroskopes und Inauguration der mikrochirurgischen Technik durch SMITH (1964) war die Voraussetzung für befriedigende operative Ergebnisse geschaffen.
Durch die Arbeiten von WECHSLER und HAGER (1962) sowie HANFELD (1966) wurde das Verständnis über die Veränderungen an der Ultrastruktur des degnerierenden und regenerierenden Nerven verfeinert.
MILLESI und Mitarb. konnten 1972 tierexperimentell beweisen, daß durch Resektion des Epineuriums die Bindegewerbsproliferation an der Nahtstelle reduziert wird. Durch Ihre Untersuchungen sowie die Arbeiten von SAMII und Mitarb. (1972) konnte schließlich belegt werden, daß der Einfluß der Spannung an der Nahtstelle von signifikantem Nachteil auf das Regenerationsergebnis ist. Als Methode der Wahl bei der Nervrekonstruktion ist deshalb heute die mikrochirurgische interfascikuläre perineurale und spannungsfreie Nahttechnik unbestritten (SAMII 1973). Daneben wurde wiederholt die Anwendung des Fibrinklebers bei der Wiederherstellung beschrieben (MATRAS 1983).

Herrscht weitgehend Einigkeit über die operative Technik, so bleibt insbesondere die Frage des optimalen Zeitpunktes für die Rekonstruktion offen und wird unterschiedlich beantwortet.
So spricht für eine frühe Sekundäroperation die Tatsache, daß die Proliferation der Schwannzellen nach drei Wochen einen Höhepunkt erreicht (MILLESI 1972). Die Primärversorgung soll deshalb nur unter besonders günstigen Umständen durchgeführt werden (MILLESI 1975). HAUSAMEN und Mitarb. (1974) kommen zu dem gleichen Ergebnis, weil bei der Primärversorgung durch das Trauma die Übersicht über den Schweregrad der Verletzung eingeschränkt ist. Insbesondere beim N. alveolaris inferior scheint eine abwartende Haltung angezeigt, da er eine gute Prognose hinsichtlich einer Spontanregeneration besitzt (BARSEKOW und HAUSAMEN 1980). Die Autoren plädieren deshalb für eine Intervention nach 12 Monaten, wenn keine Funktionswiederkehr feststellbar ist. Als Hauptargument wird besonders herausgestellt, daß die Voraussetzungen für ein Transplantat auch nach einem Jahr nicht ungünstiger seien, als direkt nach der Schädigung (HAUSAMEN 1984).
Gegen diese abwartende Indikationsstellung sprechen u.a. die Ergebnisse von BORA und Mitarb. (1976), die in vergleichenden Untersuchungen feststellten, daß die frühe epineurale Naht die besten Ergebnisse zeigt. GRONERT u. Mitarb. (1979) kommen zu dem Ergebnis, daß bei glatter Durchtrennung und sauberen Wundverhältnissen die Primärversorgung die besten Erfolgsaussichten hat.
Spricht vor allem eine klare Anamnese für eine Sofortrekonstruktion (HORCH 1984), so sind es aber auch operativtechnische Gründe, die der Primärversorgung den Vorzug geben (RIEDIGER 1985).

Daneben wird immer wieder nach Kriterien gesucht, das Regenerationsergebnis zu objektivieren. Im Vordergrund stehen dabei quantitative Analysen durch Messung der Fascikelflächen und Auszählung der einzelnen Nervenfasern sowie

Faserspektren (SAMII und Mitarb. 1972 ; SAMII und Mitarb. 1974; HAUSAMEN und Mitarb. 1974; ORGEL und Mitarb. 1977). Dabei findet in der gesichteten Literatur der Grad der Myelinisierung von Regeneraten keine Berücksichtigung. Das Verhältnis zwischen Axondurchmesser und Markscheidendicke ist jedoch ein wichtiges Kriterium in der morphometrischen Diagnostik (SCHLOTE 1977).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, unter Berücksichtigung klinischer Gesichtspunkte und Zuhilfenahme morphometrischer Parameter zu untersuchen, inwieweit ein unterschiedlicher zeitlicher Abstand zwischen Trauma und Rekonstruktion Einfluß auf die Regenerationsvorgänge im Nerven besitzt.

II. MATERIAL UND METHODE

1. Auswahl des Versuchstiers. Versuchsmodell

Als Versuchstier wurde das Bastardkaninchen gewählt. Die Untersuchungen wurden an 41 Tieren durchgeführt, die ein durchschnittliches Gewicht von 3,7 kg aufwiesen und 9 - 12 Monate alt waren. Die Unterbringung erfolgte in Stallungen mit konstanter Temperatur, UV-Licht, Trockenfutter bei ständiger gesundheitlicher Kontrolle.

Als Versuchsmodell diente der N. alveolaris inferior des Kaninchens. Durch den einfachen operativen Zugang sowie der Lage im Canalis mandibularis, dem Kaliber (1,0 bis 1,5 mm) und vor allem wegen des klinischen Bezugs (BARSEKOW und HAUSAMEN 1980; TETSCH und WAGNER 1982; HORCH 1984) war der Nerv besonders für unsere Fragestellung geeignet. Auch bietet sich wegen der zahlreichen Untersuchungen an diesem Nerv ein Vergleich mit anderen Arbeiten an (SAMII und Mitarb. 1974; SCHMIDSEDER und Mitarb. 1976; BECKER und Mitarb. 1976).

Topographie des N. alveolaris inferior

Der von KRAUSE (1884) als N. maxillaris inferior bezeichnete dritte Ast des N. trigeminus verläßt die Schädelbasis durch das F. ovale (entspricht dem vorderen Teil des F. lacerum), teilt sich in N. lingualis und N. mandibularis. Letzterer zieht im Spatium pterygomandibularis nach caudal und gibt unmittelbar vor Eintritt in den Unterkiefer am F. mandibulare einen kleinen Ast als N. mylohyoideus ab. Der Nerv zieht sodann im vorderen Teil des Ramus weiter nach caudal bis zur Crista masseterica (Abb. 1), bildet dort ein Knie, um ca. 15 mm nach ventral unterhalb der Zahnwurzeln seinem Kanalverlauf zu folgen. An der Wurzel des ersten Molaren bildet er ein zweites Knie, gibt einen

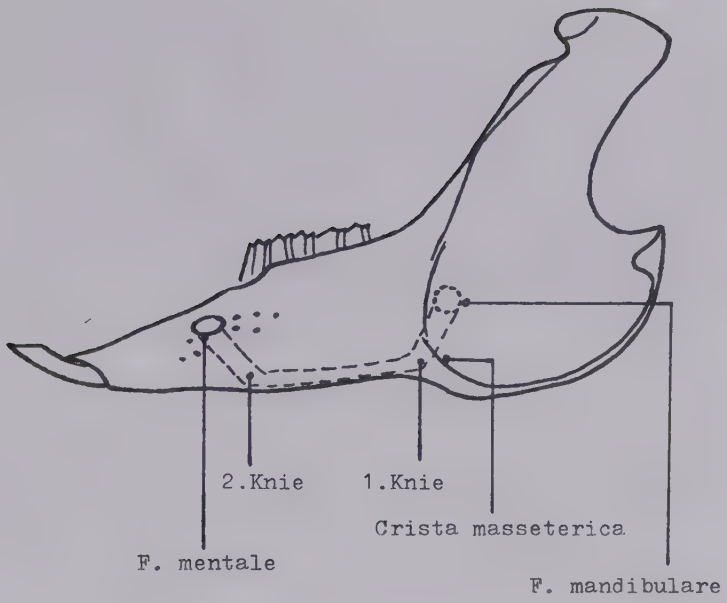


Abb. 1: Verlauf des N. alveolaris inferior im Unterkiefer (Schema)

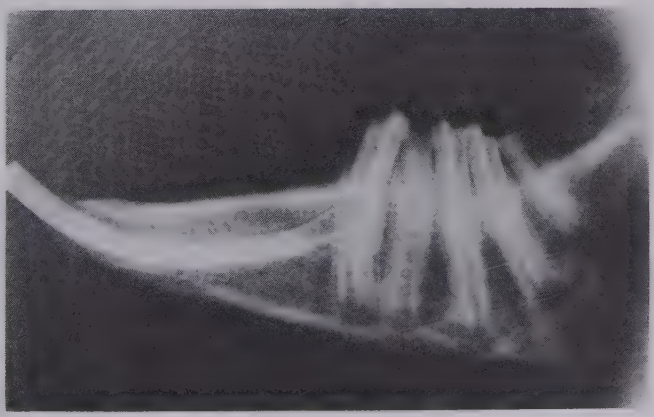


Abb. 2: Das Röntgenbild verdeutlicht die topographische Beziehung der Zahnwurzeln zum Nervkanal

kleinen Ast als N. incisivus zu den Schneidezähnen ab, und verläßt nach weiteren 8 - 10 mm durch das F. mentale wieder den Kiefer, um als N. mentalis zahlreiche Äste an die Haut des Kinns und der Unterlippe abzugeben. Auch zieht er in die submentale Muskulatur.
Das F. mentale befindet sich lateral der Wurzelspitze des Schneidezahns wenige mm unterhalb des Kieferkamms.
Im Durchschnitt betrug die Gesamtlänge des Kanals 25 - 30 mm. Der besonderen Lage zu den Zahnwurzeln war beim operativen Vorgehen Rechnung zu tragen (Abb. 2).

2. Operatives Vorgehen

Die 41 Kaninchen wurden in 11 Gruppen zu je 3 Tieren und in 4 Gruppen mit 2 Tieren zusammengefaßt.
Nach einer Erstoperation mit Durchtrennung und Resektion eines Teils des Nerven wurde der N. alveolaris inferior bei der ersten Gruppe sofort rekonstruiert, bei den übrigen im Abstand je einer Woche bis zur 12. Woche, nach der 16. Woche sowie bei 2 Tieren nach 24 Wochen die sekundäre Nervrekonstruktion durchgeführt. Als Transplantat diente der Nerv dér kontralateralen Seite.

Gruppeneinteilung

Gruppe 1 Sofortrekon- struktion	Gruppe 2 1 Woche	Gruppe 3 2 Wochen	Gruppe 4 3 Wochen	Gruppe 5 4 Wochen	Gruppe 6 5 Wochen
	Gruppe 7 6 Wochen	Gruppe 8 7 Wochen	Gruppe 9 8 Wochen	Gruppe 10 9 Wochen	Gruppe 11 10 Wochen
	Gruppe 12 11 Wochen	Gruppe 13 12 Wochen	Gruppe 14 16 Wochen	Gruppe 15 24 Wochen	

Die Entnahme der Präparate erfolgte nach 2 bis 4 Monaten nach Perfusionsfixierung, um sie dann der histologischen und morphometrischen Untersuchung zuzuführen (Abb. 3).

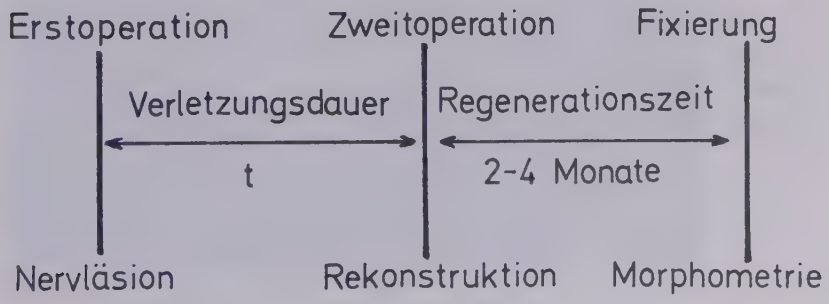


Abb. 3: Experimenteller Ansatz

2.1. Primäroperation

Als venöser Zugang diente die laterale Ohrvene. Die Betäubung der Tiere erfolgte durch Applikation von 35 mg Nembutal (Abott) pro kg Körpergewicht (SCHMIDSEDER und Mitarb. 1976). Zusätzlich injizierten wir das Lokalanästetikum Ultracain-DS (Hoechst) 1,5 ml subcutan, um sichere Schmerzfreiheit und Hypämie im Operationsgebiet zu erreichen.
Durch Infusion isotoner NaCl-Lösung während der gesamten Operation wurden Blutverluste ausgeglichen und der venöse Zugang offen gehalten.

Haut und Subcutis wurden durch einen 5 cm langen Schnitt paramarginal des Unterkiefers bis zum Vorderrand des M. masseter glatt durchtrennt und die A. und V. facialis, in der Masseterrine nach cranial verlaufend, dargestellt und geschont. Danach erfolgte die subperiostale Präparation des Unterkieferkörpers bis zum F. mentale (Abb. 4 u.5). Ausgehend von diesem Nervenaustrittspunkt eröffneten wir den Kanal mit der Knochenfräse (Stärke: 2 mm) unter Kühlung mit isotoner NaCl-Lösung direkt über dem Nerv 1 cm weit (Abb. 6). Nach scharfer Durchtrennung und Resektion unterschiedlicher Länge (2-8 mm) wurden die Nervstümpfe anschliessend in den Kanal wieder reponiert (Abb. 7).
Der schichtweise Wundverschluß (Muskulatur - Subcutis - Cutis) war Voraussetzung für eine komplikationslose Wundheilung. Zusätzlich wurde ein Nobecutan-Sprühverband angelegt.
Die antibiotische Abdeckung erfolgte lokal mit Nebacitin - Styli und systemisch mit Penicillin (1,2 Mega IE Megacillin forte) i.m.
Op-Dauer: 20 - 30 Minuten.

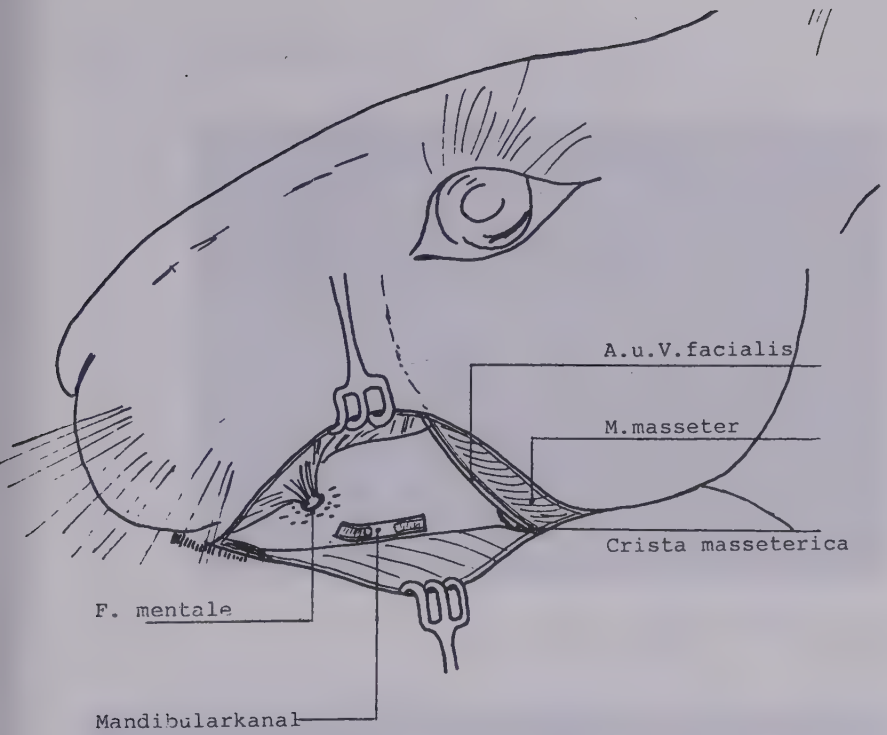


Abb. 4: Darstellung des F. mentale

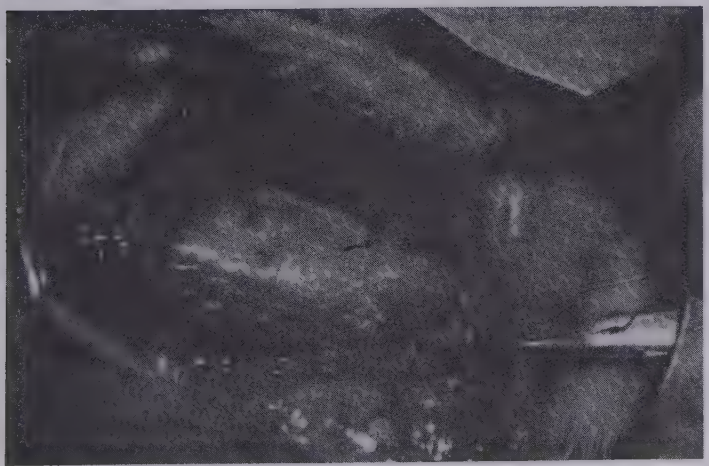


Abb. 5: Op.-Situs: Man erkennt das F. mentale mit dem Austritt des N. alveolaris inferior

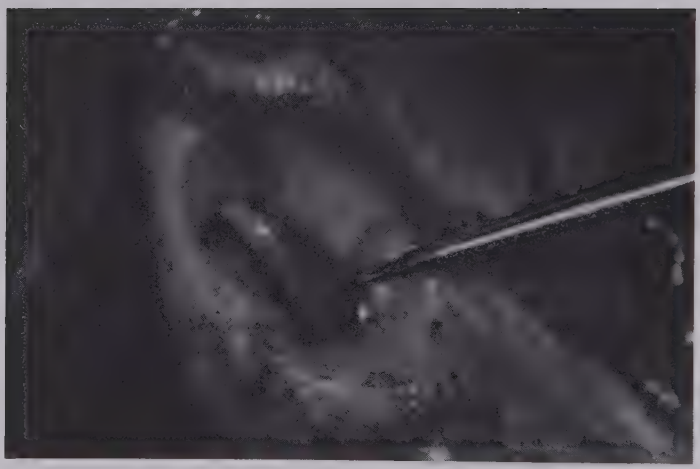


Abb. 6: Der Nervkanal ist eröffnet

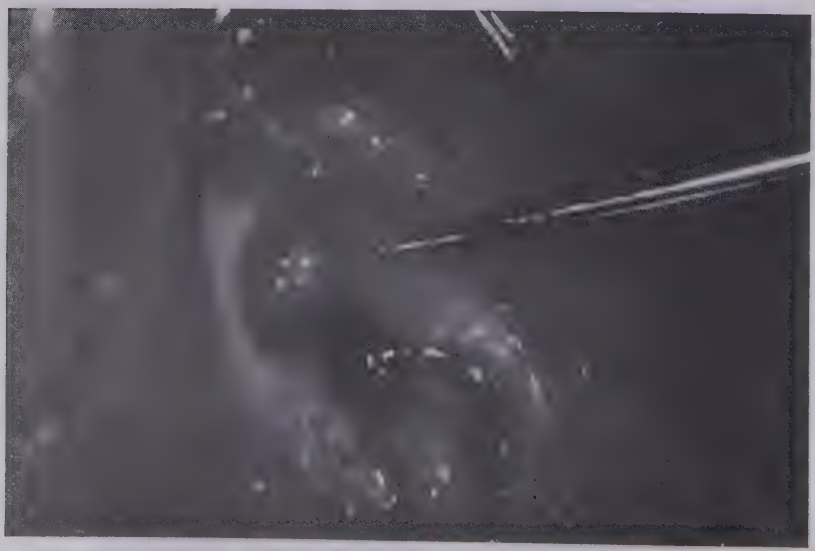


Abb. 7: Der Nerv ist durchtrennt, und ein Stück reseziert. Das proximale Ende ragt aus dem Kanal (P)

2.2. Sekundäroperation

In der zweiten Operation wurde entsprechend den angegebenen Zeitabständen der N. alveolaris inferior mittels autologer Nervtransplantation von der kontralateralen Seite rekonstruiert.

Nach Darstellung und Dokumentation der Situation der linken Seite überprüften wir zunächst durch Sondentest, ob klinische Sensibilität feststellbar war, wie folgt:
Bei Druck mit der Sonde auf den Nerv am F. mentale reagierten die Tiere bei erfolgter Spontanregeneration positiv. Um Manipulationen bei der Präparation durch Zugbelastungen am proximalen Nerv auszuschließen, führten wir diesen Test durch, bevor die Nervstümpfe in toto dargestellt wurden.

Sodann wurde der Nerv der Gegenseite als Interponat gewonnen. Das Vorgehen entsprach der Primäroperation, wobei nach vollständiger Eröffnung des Kanals vom "ersten Knie" bis zum F. mentale Interponatlängen von 2,8 bis 3,0 cm zur Verfügung standen (Abb. 8 - 10).
Bis zur mikrochirurgischen Naht hielten wir den Nerv in physiologischer NaCl-Lösung.

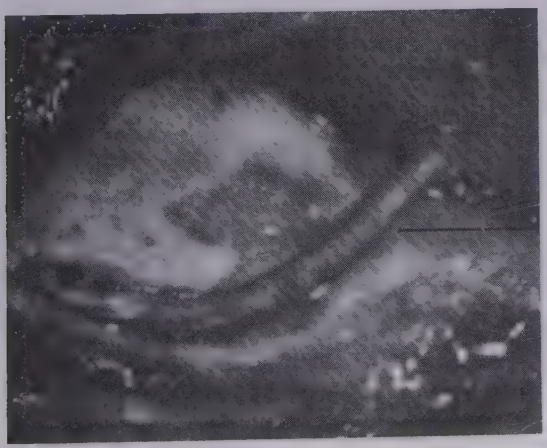


Abb. 8: Entnahme des Interponats: Der Kanal ist bis zum F. mentale vollständig eröffnet (F.)

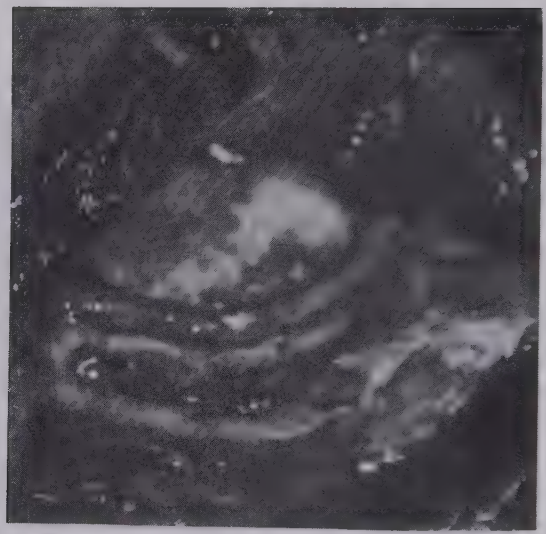


Abb. 9: Interponat abgesetzt

Abb. 10: Das isolierte Transplantat (hier 20 mm) mit N. incisivus

Zur Vorbereitung für die mikrochirurgische Rekonstruktion erfolgte die Mobilisierung der distalen und proximalen Stümpfe mit Elevatorium und Nervhäkchen. Der Kanal mußte hierzu bis zum F. mentale und nach proximal bis über die Crista masseterica weiter eröffnet werden. Dazu war die Ligatur der Facialgefäße notwendig.
Unter Leitungsanästesie (1,2 ml Ultracain DS) am F. mandibulare wurde der Nerv nach Resektion des Neuroms und des Epineuriums bis zum Kriterium des typischen endoneuralen Prolaps angefrischt (KUHLENDAHL 1973).
Unter dem Operationsmikroskop erfolgte die von SAMII (1973) und anderen beschriebene perineurale interfascikuläre mikrochirurgische Nervnaht mit monofilen Nylonfäden der Stärke 10-0. Dabei ließen sich unter 16-facher Vergrößerung bis zu drei Fascikel unterscheiden (Abb. 11 - 14).

Abb. 11: Interponat zur Naht vorbereitet (Vergr. 10-fach)

Abb. 12: Das Op.-Mikroskop ermöglicht eine Unterscheidung in drei Fascikel (P = prox. Stumpf) (Vergr. 16-fach)

Abb. 13: Perineurale, interfascikuläre Nervnaht: proximale Nahtstelle (Vergr: 10-fach)

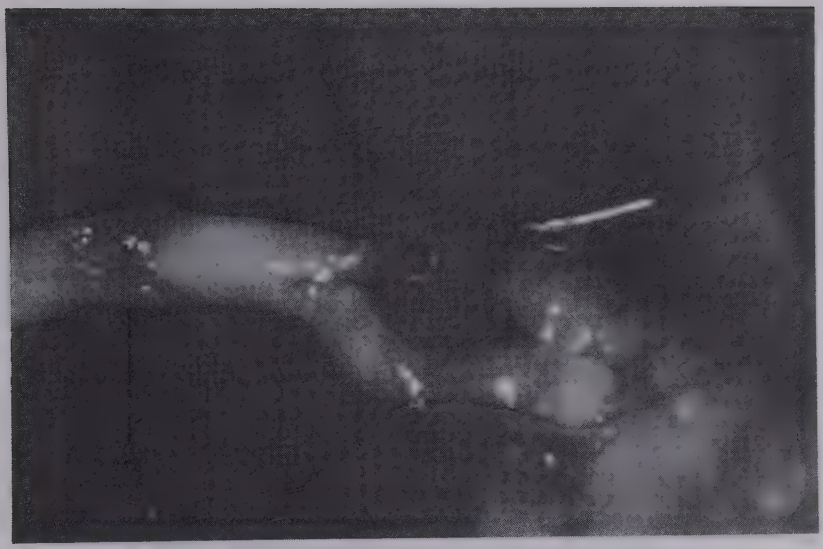


Abb. 14: Perineurale, interfasciculäre Nervnaht:
Das Epineurium (E) ist reseziert (Vergr. 16-fach)

So wurden an der proximalen Nahtstelle 3 - 4 Einzelknopfnähte gebildet, während am degenerierten distalen Stumpf der Anschluß mit dem Interponat durch 2 - 3 Nähte gelang. Nach spannungsfreier Rekonstruktion und Reposition in den Kanal (Abb. 15 u. 16) erfolgte der Wundverschluß und Versorgung wie oben beschrieben.
Op-Dauer: 2 - 3 Stunden.

Abb. 15 u. 16: Mikrochirurgische Nervnaht
Die Pfeile deuten auf die Nahtstellen

3. Präparatentnahme

In Abständen von 2 bis 4 Monaten nach Rekonstruktion wurden die Nerven nach Perfusionsfixierung mit 4%igem Paraformaldehyd (pH 7,4; 1400 mosmol/l nach PEASE, Tab. 1) für die histologische Untersuchung gewonnen.
Als arterieller Zugang war hier die A. carotis communis geeignet, welche ein ausreichendes Kaliber aufweist. Die Darstellung erfolgte nach T-förmigem Hautschnitt und stumpfer Präparation im Spatium parapharyngeale (Abb. 17 u. 18). Nach Punktion der Arterie unter gleichzeitiger proximaler Ligatur wurde über Katheder das Fixans infundiert bis aus den großen Halsvenen klare Fixierlösung austrat (ca. 400 ml). Der Unterkiefer wurde dann caudal des Kiefergelenks und von den medialen Weichteilen abgesetzt, um schließlich den zu untersuchenden Nerv unter dem Operationsmikroskop in seiner gesamten Länge bis zum Eintritt in die Unterlippenmuskulatur darzustellen und für die histologische Untersuchung vorzubereiten (Abb. 19 u. 20).

Die spezielle Fragestellung und die Empfindlichkeit des Nervgewebes machten diese in-vivo-Fixierung aus folgenden Gründen erforderlich:

1. Durch die Methode wird die Fixierung über die Endstrombahn erreicht.
2. Artefakte durch die mechanische Manipulation werden bei der Präparatentnahme gemindert.
3. Der tatsächliche Gewebezustand wird "eingefroren", was besonders beim Nervengewerbe von entscheidender Bedeutung ist, da bekanntlich bereits wenige Minuten postmortal Veränderungen auftreten, die elektronenoptische Befunde verfälschen (SCHLOTE 1983).

Abb. 17: A. carotis präpariert, Ligatur vorbereitet

Abb. 18: Katheder zur Perfusionsfixierung eingeführt

Tabelle 1: Herstellung der 4%igen gepufferten Paraformaldehydlösung (nach PEASE) zur licht- und elektronenmikroskopischen Gewebsfixierung (Arbeitsanleitung aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen - Direktor Prof. Dr. med. A. Bohle - Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie - Leiter: Prof. Dr. med. W. Schlote -)

1. Herstellung des Phosphatpuffers (nach MILLONIG)

18,75 g NaH_2PO_4 und 4,28 g NaOH (Rotuli Festsubstanz) werden in 1 Liter Aqua dest. aufgelöst.

2. Herstellung der fertigen Fixierungslösung

1 Liter Phosphatpuffer wird im Brutschrank auf 60-70° C erwärmt, dann werden 40 g Paraformaldehyd dazugegeben. Durch Schütteln wird das Paraformaldehyd allmählich in dem Puffer gelöst, während die Lösung weiter bei 60-70° C gehalten wird.

Die Fixierungslösung wird dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Das pH soll 7,2 bis 7,4 betragen, es wird - wenn nötig - mit 0,1 n NaOH auf dieses pH eingestellt.

Die fertige Fixationslösung hat einen osmotischen Druck von 1400 mOsmol/l. Sie ist einen Monat bei Zimmertemperatur haltbar.

Abb. 19: Perfusionspräparat: Der Kanal ist zur Mobilisierung des Nerven eröffnet Man erkennt die Nahtstellen (Pfeil)

Abb. 20: Nervpräparat isoliert: Interponatlänge 12 mm

4. Histologische Aufbereitung: Semidünnschnittverfahren

Für die histologische Untersuchung wurde der Nerv unter dem Stereomikroskop in 5 Abschnitte unterteilt:

1. proximal der Nahtstelle
2. erste Nahtstelle
3. Interponat (1. Regenerat)
4. Distale Nahtstelle
5. distal der 2. Nahtstelle (2. Regenerat) (Abb. 21)

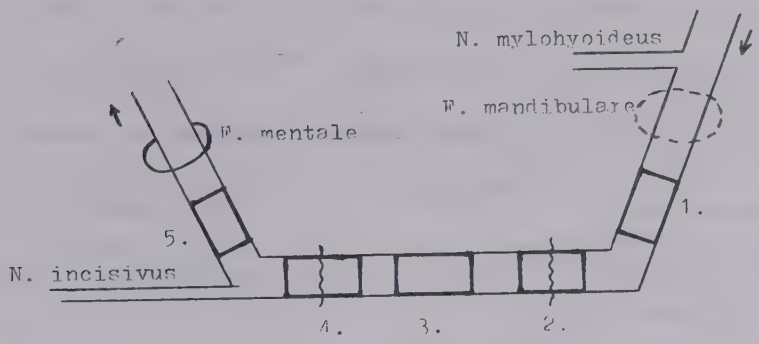


Abb. 21: Schema der Unterteilung in die 5 Abschnitte

Da im Rahmen der Wallerschen Degeneration auch eine retrograde Degeneration stattfindet, mußte der proximale Abschnitt soweit vor der Nahtstelle gewählt werden, daß Veränderungen im morphologischen Bild auszuschließen waren und er als Kontrolle zum Vergleich mit den Regeneraten herangezogen werden konnte. SAMII und WALLENBORN (1972) wählen deshalb als Kontrollwert eine Stelle, die 10 mm vor der Naht liegt. Wir haben in unseren Fällen einen Ort zwischen 10 und 15 mm gewählt.

Die Präparate wurden dann in Cacodylatpuffer gewaschen und nach Entwässerung mittels aufsteigender Alkoholreihe nach dem Araldite-Einbettverfahren (CIBA) weiter verarbeitet (s. Tab. 2).

Nach Feintrimmen der Araldit blöcke waren für die Übersicht Semidünnschnitte (1 u) am Mikrotom SORVALL MT-2 der Firma PORTER BLUM herzustellen. Eine Streckung der Schnitte unter Xyloldämpfen sorgte für die notwendige Faltenfreiheit. Die Färbung erfolgte mit 0,5%iger Toluidinblaulösung (BURCK 1973). Für die spezielle Fragestellung dieser Arbeit waren Querschnitte 1, 3 und 5 notwendig. Vom Bereich der Nahtstellen wurden zusätzlich Längsschnitte angefertigt.

Tabelle 2: Entwässerung und Einbettung in Araldit (CIBA)

1. Vorfixierung (gepuffertes Formaldehyd	Perfusionsfixierung
2. Waschpuffer (0.1 m Cacodylatpuffer mit 0.2 m Saccharose)	30 Min. schütteln
3. 1 % OsO_4 in Cacodylatpuffer ohne Saccharose	30 Min. schütteln 30 Min. stehen lassen
4. Waschpuffer (s.o.)	30 Min. schütteln
5. 50% Alkohol	30 Min. schütteln
6. 70% Alkohol	30 Min. schütteln
7. 70% Alkohol mit Uranylacetat	über Nacht im Kühlschrank
8. 70% Alkohol	30 Min. schütteln
9. 96% Alkohol	30 Min. schütteln
10. 100% Alkohol	30 Min. schütteln
11. 100% Alkohol	30 Min. schütteln
12. Propylenoxid	30 Min. schütteln
13. Propylenoxid	30 Min. schütteln
14. Propylenoxid + Araldit 1 : 1	30 Min. schütteln (bis 2 Std. geschlossen stehen lassen)
15. Araldit (reine Mischung)	1 Std. stehen lassen
16. Araldit (reine Mischung)	1 Std. stehen lassen
17. Araldit (reine Mischung) in Formen gießen, Gewebe übertragen	1 Std. bei Zimmertemperatur stehen lassen
18. Polymerisation bei 60° C	12 Std.
19. Polymerisation bei 90° C	12 - 24 Std.

5. Morphometrische Auswertung

5.1. Auswahlkriterien

Auf der Grundlage dieser ersten Präparate konnte für die Morphometrie in Anlehnung an REIHER (1979) eine Auswahl nach folgenden Kriterien getroffen werden:

1. keine sichtbare Schrumpfung
2. keine überwiegenden Faserschrägschnitte
3. keine Quetschartefakte

Es verblieben somit von den 41 Fällen zwölf Nerven und ein Kontrollfall, die für die weitere Untersuchung geeignet waren (s. Tab. 3).
Die übrigen wurden einer gesonderten LM- und EM-Untersuchung zugeführt (MAST 1985).

Tabelle 3: Zusammenstellung der Fälle für die morphometrische Auswertung

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Rekonstruktions-intervall (=t)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24
Interponat-länge (mm)	15	15	15	11	13	8	17	15	11	20	15	12

5.2. Meßtechnisches Vorgehen

Für eine exakte morphometrische Analyse werden in zunehmenden Maße Ultradünnschnitte für die Elektronenmikroskopie gefordert (DYCK u. Mitarb. 1981). Da mit größerer Schnittdicke die Wahrscheinlichkeit der Verzeichnung und damit Ungenauigkeit der Messung größer wird, wenn die Faser nicht exakt quer getroffen wird, ist das Auflösungsvermögen des Elektronenmikroskops zu nutzen (Abb. 22).

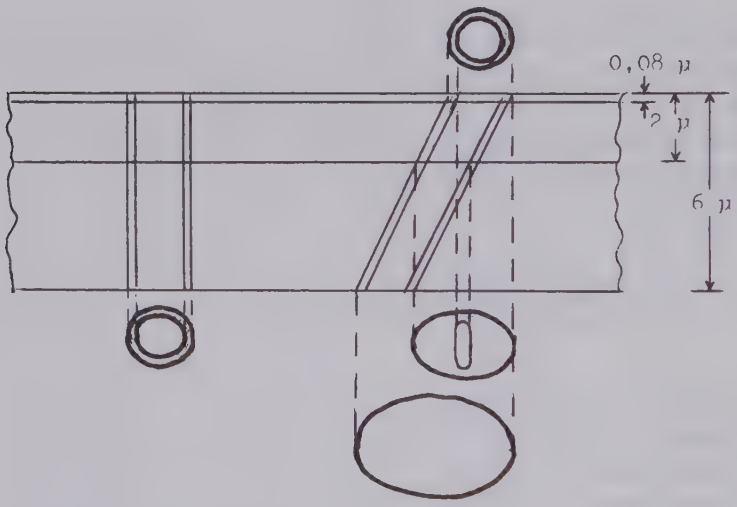


Abb. 22: Mit zunehmender Schnittdicke findet eine Verzeichnung besonders der dünnen markhaltigen Fasern statt (nach DYCK u. Mitarb. 1981)

Auf der Grundlage der lichtmikroskopischen Präparate wurden die Blöcke unter dem Stereomikroskop so zurechtgeschnitten, daß der Querschnitt auf geeignete Bezirke reduziert wird. Hierbei lassen sich bei schrägem Lichteinfall auf der glatten Blockfläche die groben Strukturen (Bindegewebe, Gefäße, Fascikelfläche) bei Kenntnis des lichtmikroskopischen Bildes ohne Schwierigkeiten nachvollziehen.

Am Ultramikrotom SORVALL MT-5000 der Fa. DUPONT wurden dann die Ultradünnschnitte (60 - 90 nm) hergestellt: Nach Kontrastierung mit Bleizitrat photographierten wir unter dem Transmissionselektronenmikroskop EM 10 der Fa. ZEISS die Präparate bei 4000-facher Vergrößerung. Pro Fall und je nach Faserdichte waren 7 - 12 Bilder erforderlich.

Durch Vergrößerung der Negative um den Faktor 2,5 erhielten wir schließlich Bilder im Maßstab 1 : 10 000, welche die Grundlage für die morphometrische Auswertung waren (Abb. 23).

Die Messungen wurden am Flächen- und Längenmeßgerät MOP der Fa. KONTRON im Institut für Hirnforschung (Ärztl. Direktor Prof. Dr. Peiffer) der Universität Tübingen vorgenommen.
Hierbei wird mit einem Schreibstift der äußere Umfang jeder einzelnen Markfaser auf dem Foto nachgefahren und sodann der äußere und innere Durchmesser abgegriffen. Die Position des Schreibstifts wird über ein Auswertetablett digital aufgenommen und die Daten dem Rechner zugeführt (REIHER 1979). Ein akustisches Signal zeigt als Kontrolle jede aufgenommene Messung an. Fehlerhaft durchgeführte Messungen werden ebenfalls angezeigt und waren somit ausgeschlossen (Meßprinzip s. Abb. 24).

Pro Fall waren 120 - 180 markhaltige Fasern zu vermessen. Es wurden keine Flächenmessungen durchgeführt. Ebenfalls blieben die marklosen Fasern unberücksichtigt.

Über ein von REIHER (1979) entwickeltes Programm wurden die aufgenommenen Meßwerte über einen Rechner statistisch ausgewertet:
Aus dem äußeren Umfang und den Durchmessern d_1 und d_2 ermittelte der Rechner den Mittelwert $\overline{g} = \frac{d_2}{d_1}$ für die Gesamtzahl der Fasern pro Fall. Desweiteren wurden Standardabweichung, Varianz sowie obere und untere Grenze angegeben.

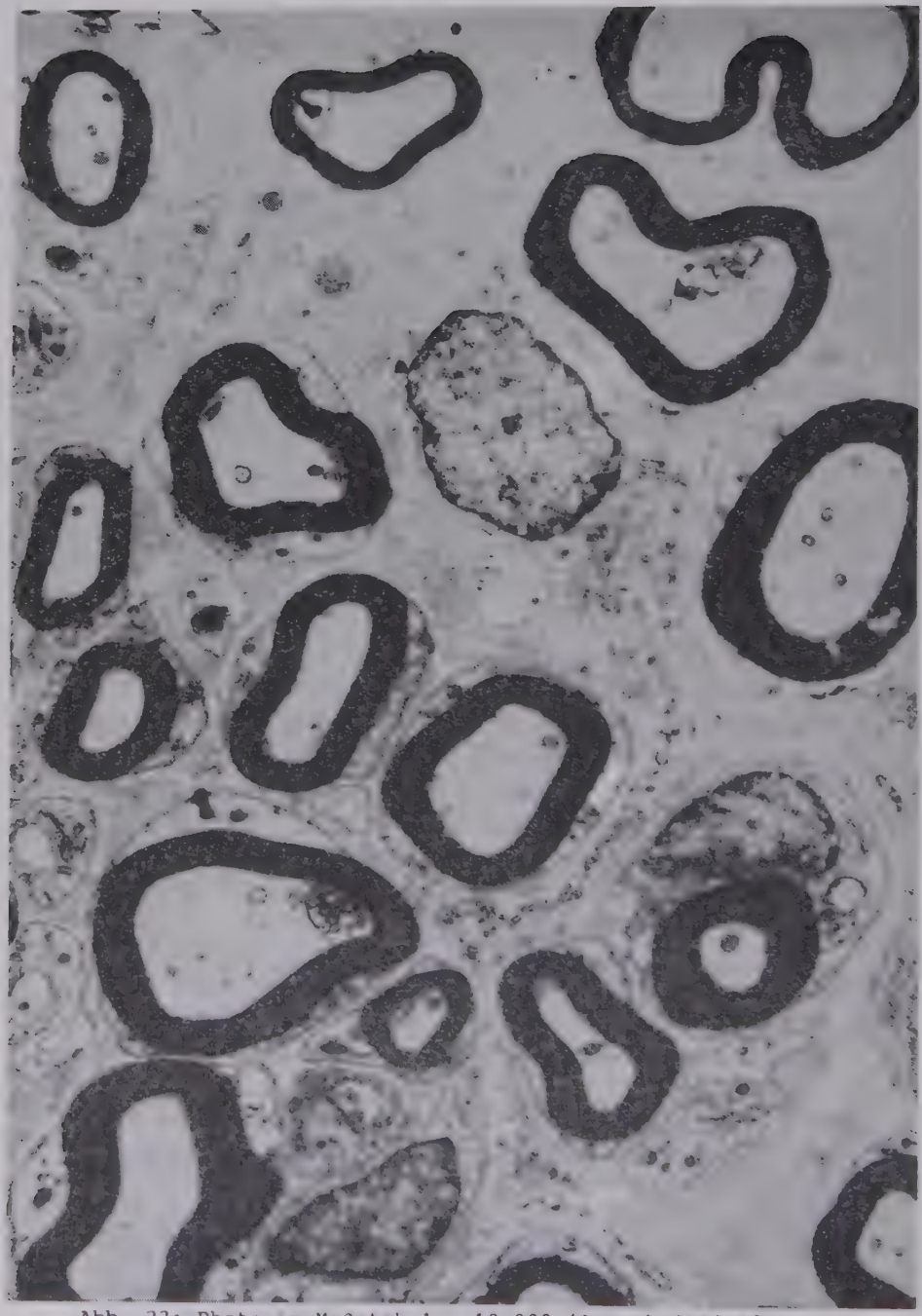


Abb. 23: Photo im Maßstab 1 : 10 000 (Ausschnitt) als Grundlage für die morphometrische Auswertung

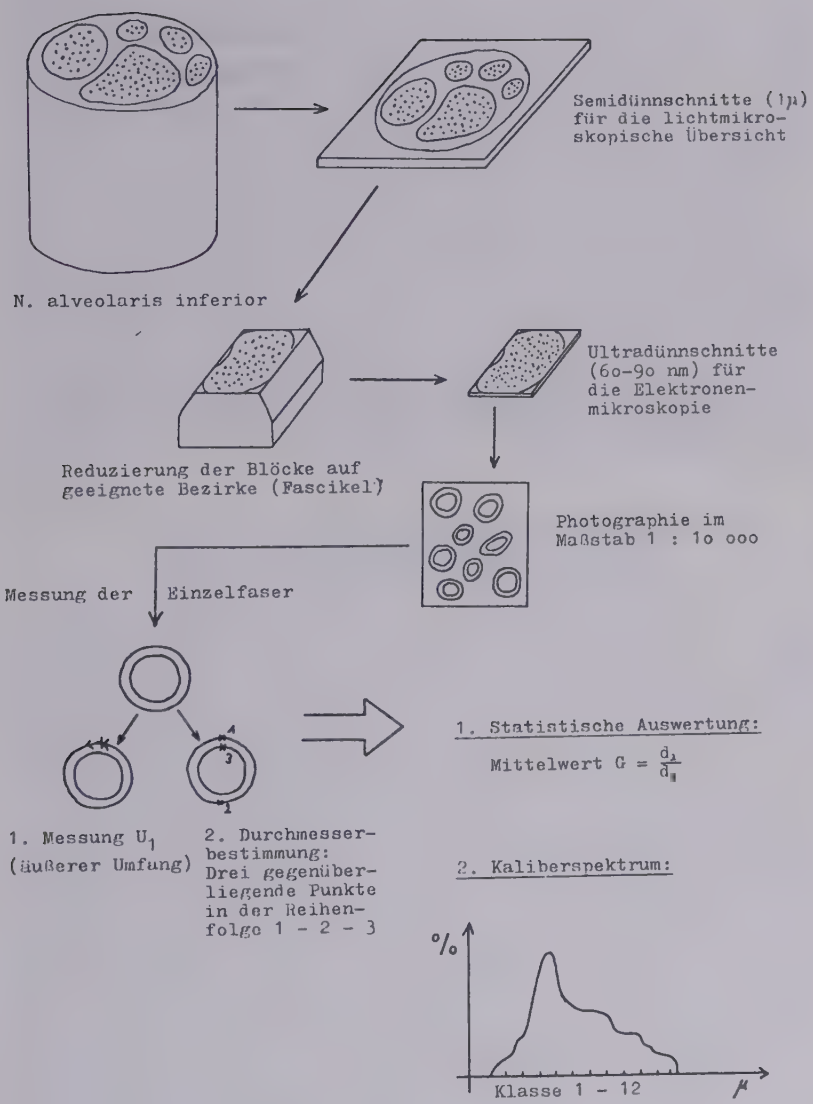


Abb. 24: Meßprinzip für die morphometrische Analyse

Zur Erstellung eines Histogramms wurden die Faserdurchmesser sortiert, in 12 Klassen eingeteilt und mit Klassenbreite, Minimum, Maximum, Spannweite sowie einer Graphik über die prozentuale Faserverteilung (Kaliberspektrum) alle Werte über den Drucker ausgeworfen. Dies erfolgte für die 12 Fälle und einen Kontrollfall in den drei Abschnitten: proximal, Interponat, distal.

Zusätzlich konnte aufgrund der gemessenen Faserzahl N bei bekannter Größe und Anzahl der Fotographien eine relative Faserdichte/mm^2 im jeweils gewählten Ausschnitt hochgerechnet werden.

Eine Fehlerrechnung für den mittleren Fehler pro Messung im jeweiligen Abschnitt zur Beurteilung der Meßgenauigkeit wurde durchgeführt nach der Formel:

$$\text{Mittlerer Fehler} = \sqrt{\frac{\sum(\bar{x}-x_n)^2}{n(n-1)}}$$

III. ERGEBNISSE

1. Klinische Befunde

1.1. Dekubitalulzera

In 90% der Fälle (37 Tiere) trat nach Durchtrennung und Resektion des linken Nerven am 3. Tag postoperativ infolge des Sensibilitätsverlustes ein Ulcus an der linken Unterlippe auf. Dieses verheilte komplikationslos nach 7 bis 10 Tagen.
Nach Rekonstruktion trat ein erneutes Ulcus nicht in allen Fällen auf und auch seltener auf beiden Seiten. So war bei 23 Tieren ein Ulcus beider Unterlippenhälften feststellbar, wobei bei 12 Tieren das linke stärker ausgeprägt war als das rechte. In neun Fällen war kein Dekubitus zu diagnostizieren.

1.2. Neurombildung

Die nach Nervdurchtrennung vom proximalen Stumpf aus einsetzende ungerichtete Aussprossung von Axonregeneraten und Bindegewebsfasern zur Neurombildung war erstmals ab der 3. Woche klinisch als kolbenförmige Verdickung feststellbar. Bis zur 7. Woche traten die Neurome unregelmäßig und in unterschiedlichem Ausmaß auf, unabhängig von der Resektionslänge und ob spontane Regeneration stattgefunden hatte.
In allen Fällen war ein stark ausgeprägtes Neurom - in einem Fall von 1 cm Durchmesser - ab der 8. Woche ausgebildet. Dieses ragte meist trotz Knochenneubildung (s.u.) aus dem Kanal heraus und war oftmals mit dem Periost des Unterkiefer innig verbunden, was sich bei der Operation und Präparation als zusätzliche Schwierigkeit erwies.

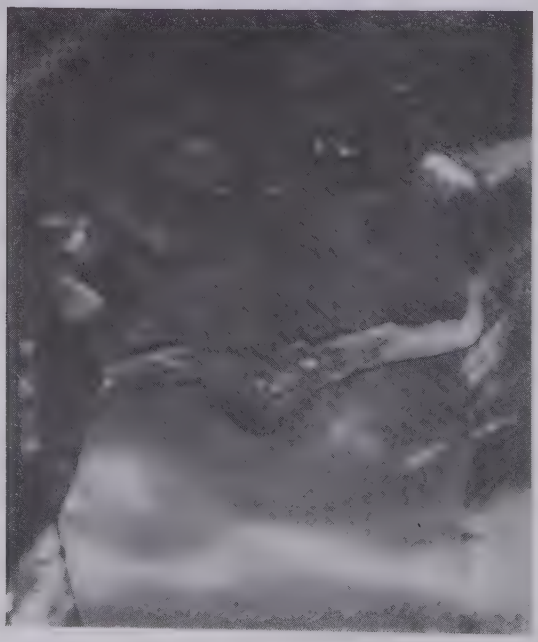


Abb. 25: Ausgeprägtes Neurom bei erhaltener Kontinuität des Nerven

1.3. Degeneration des distalen Stumpfes

Die Wallersche Degeneration des distalen Stumpfes zeigte sich klinisch vor allem in einem Kaliberverlust. Der Nervanteil nahm ab der 5. Woche ab. Der Umbau und bindegewebige Ersatz des Nervgewebes erschwerte besonders die mikrochirurgische Nahttechnik, da eine Fascikelzuordnung nur noch schwerlich gelang. Während bis zur dritten Woche klinisch eine Unterscheidung der makroskopischen Strukturen noch möglich war, das Epineurium sich gut von Perineurium zu lösen war, wurden die Verhältnisse mit zunehmendem Intervall immer ungünstiger. Ab der 8. Woche und später war der distale Nerv bindegewebig so organisiert, daß von der zu fordernden interfasciculären perineuralen Nervnaht im strengen Sinne nicht mehr zu sprechen war (Abb. 26).

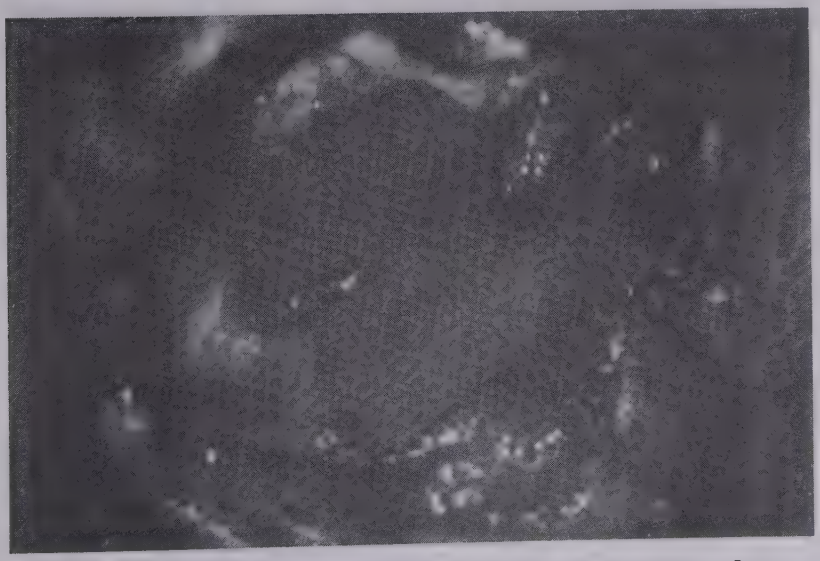


Abb. 26: Deutlicher Kaliberverlust des distalen Stumpfes im Vergleich zum proximalen Nerv. Klinischer Befund nach 10 Wochen

1.4. Spontanregeneration

Von 41 durchtrennten Nerven zeigten 21 klinische Zeichen einer Spontanregeneration.
Während in der 3. Woche in zwei Fällen proximale Fasern den distalen Stumpf erreichten, auf den Sondentest jedoch negativ reagierten, war nach der 4. Woche erstmals klinisch Sensibilität feststellbar.
Abb. 27 zeigt, daß ab der 5. Woche Dehiszenzen von 5 mm regelmäßig überbrückt wurden. In einem Fall wurden 7 mm überbrückt (10. Woche), während bei größeren Defekten (8 - 10 mm) auch nach längerer Zeit die proximalen Fasern den distalen Stumpf nicht mehr erreichten.
Es kann somit von einer "kritischen Resektionslänge" von 5 mm ausgegangen werden. Darüber hinaus findet der proximale Stumpf nur erschwert Anschluß nach distal.

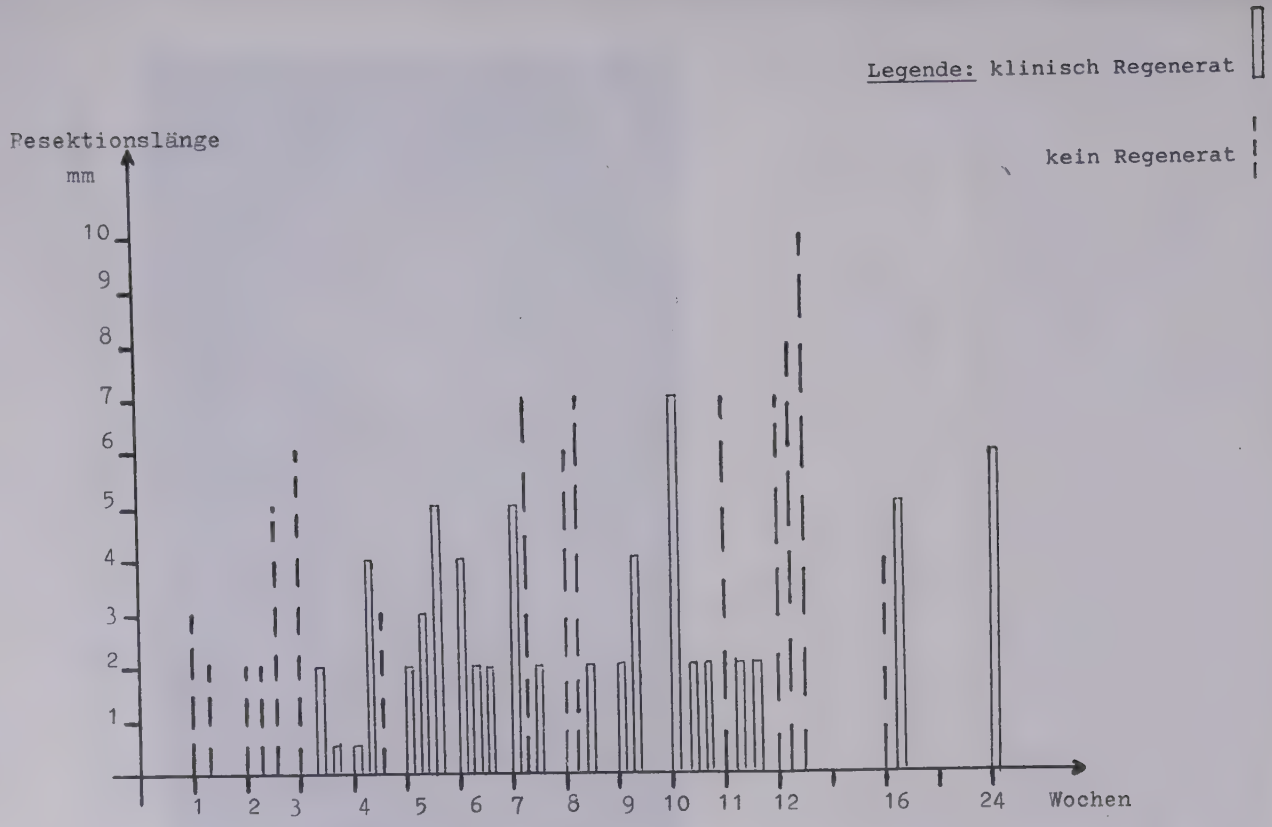


Abb. 27: Spontanregenerate in Abhängigkeit von Resektionslänge und Verletzungszeit

1.5. Osteogenese

Eine Neubildung der Außenkortikalis beim eröffneten Kanal war individuell feststellbar (23 Fälle).
Auch bei kurzen Zeitabständen (2-3 Wochen) war bereits eine Tendenz zum erneuten Kanalverschluß zu sehen. Andererseits fand in Einzelfällen trotz langem Op-Intervall keine Knochenbildung statt.
Bei stark ausgebildetem Neurom war der Kanalverschluß bei sonst intakter Kompakta an dieser Stelle unterbrochen. Hierdurch wird verdeutlicht, daß die Osteogenese zeitlich versetzt der Regenerationsgeschwindigkeit der Nevenfasern folgt.
Insgesamt war keine Korrellation zwischen Knochenneubildung und Operationsintervall zu verifizieren.

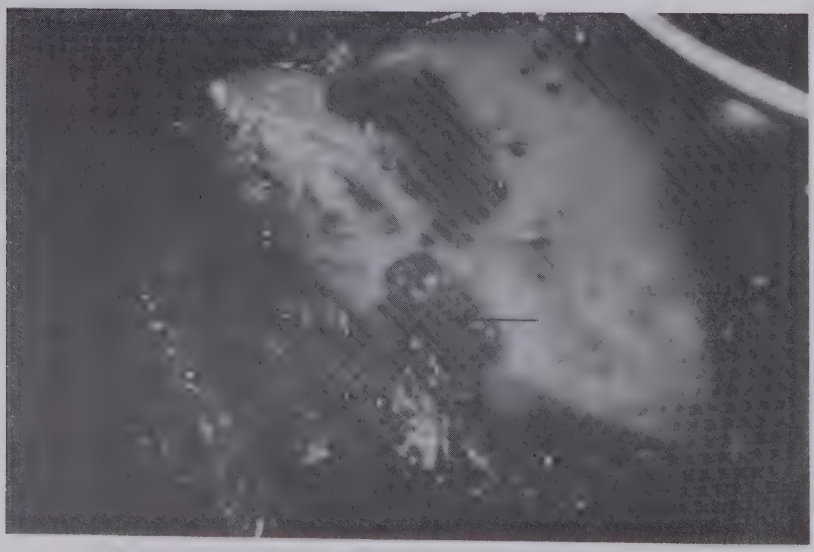


Abb. 28: Situation nach 2 Wochen: Geöffneter Kanal mit Bindegewebsproliferation; keine Knochenneubildung erkennbar

2. Lichtmikroskopische Befunde an der proximalen Nahtstelle

Die LM-Längsschnitte an der proximalen Nahtstelle sowie Querschnitte weiter zentral bis zu 2 cm vor der Naht zeigten ein unterschiedliches Bild der Myelophagentätigkeit (Abb.29). Ein gehäuftes Auftreten war bis 5 mm vor der Naht feststellbar. Im Einzelfall waren myelinhaltige Zellen auch 15 mm vor der Naht noch nachzuweisen. Bei dem untersuchten Material konnten erst 2 cm vor der Naht lichtmikroskopisch Myelophagen ausgeschlossen werden.

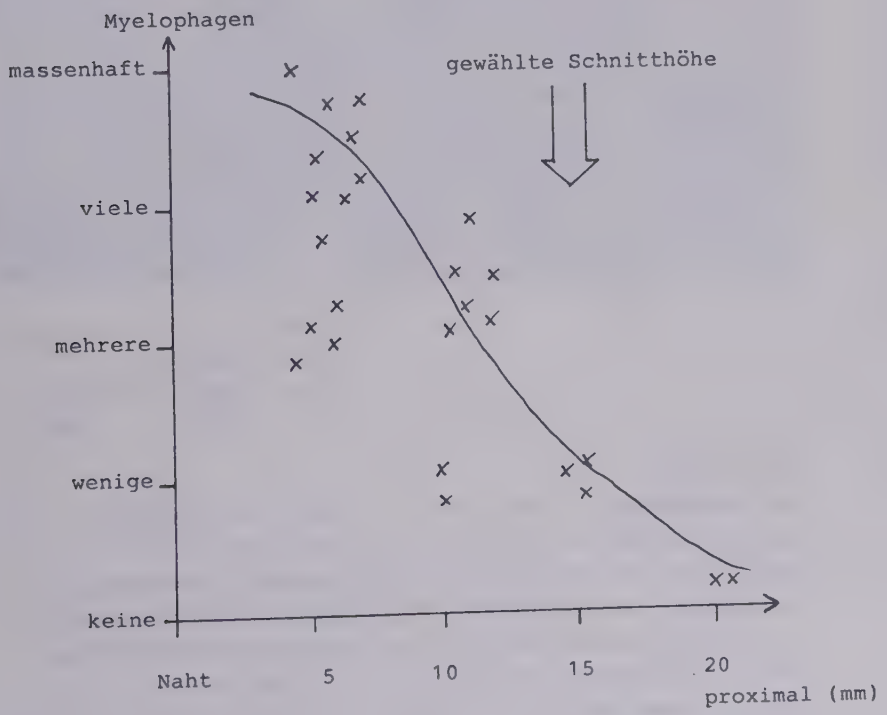


Abb. 29: Lichtmikroskopisch nachweisbare Myelophagen im proximalen Nervanteil bei 26 Nerven

3. Morphometrie

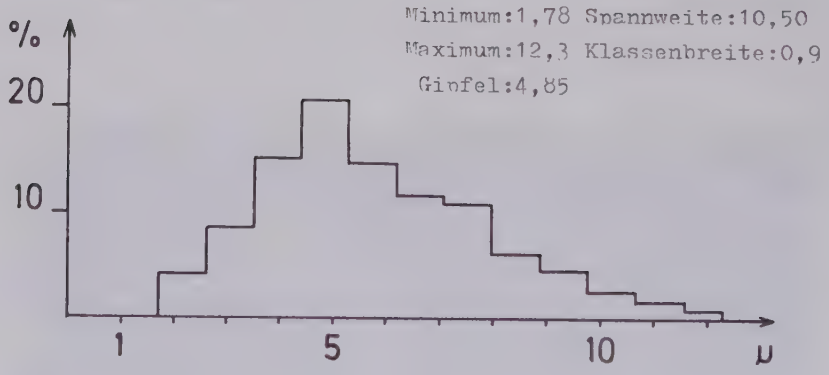
3.1. Morphometrische Daten des normalen Nerven

(Kontrollfall)

Statistische Auswertung:

gemessene Faserzahl N	128
rel. Faserdichte/mm^2	19 572
Mittelwert $\bar{g}$	0,6805
Standardabweichung	0,0588
Varianz	0,0034

Kaliberspektrum



Beurteilung:

Der unbeschädigte Nerv zeigt eine gute Bemarkung mit einem Mittelwert $\bar{g}$ von 0,68 (s.a. Abb. 30).
Das Histogramm verdeutlicht eine unimodale Faserverteilung mit deutlichem Gipfel bei 4,85 µ (20% der Fasern), wobei die dünnsten markhaltigen Fasern einen Durchmesser von 1,78 µ und die dicksten 12,3 µ aufweisen.
Mehr als zwei Drittel der Fasern (72,5%) liegen im Bereich zwischen 3,5 µ und 8,0 µ.

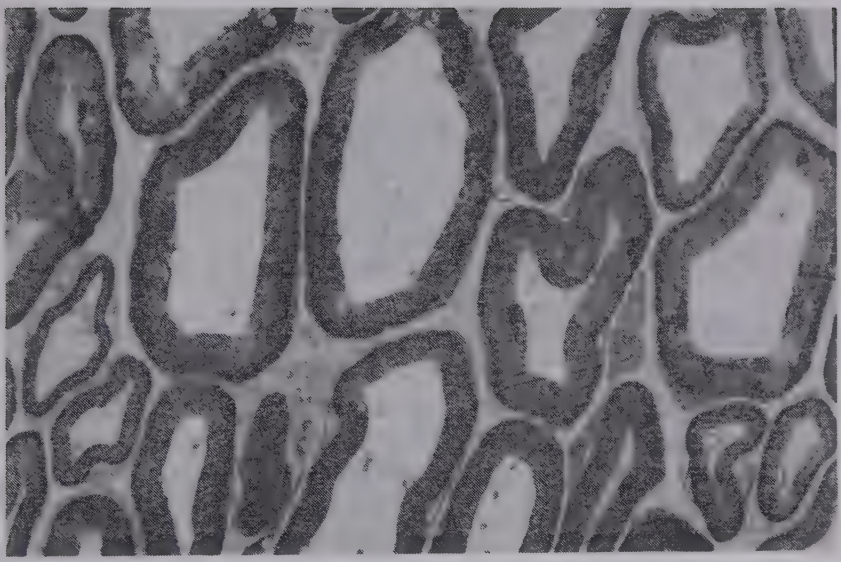


Abb. 30: Der gesunde Nerv zeigt eine gute Bemarkung
Vergr. 1 : 4000

3.2. Morphometrische Daten der Einzelbefunde

Sofortrekonstruktion

Interponatlänge: 15 mm
Fixierung: 4 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

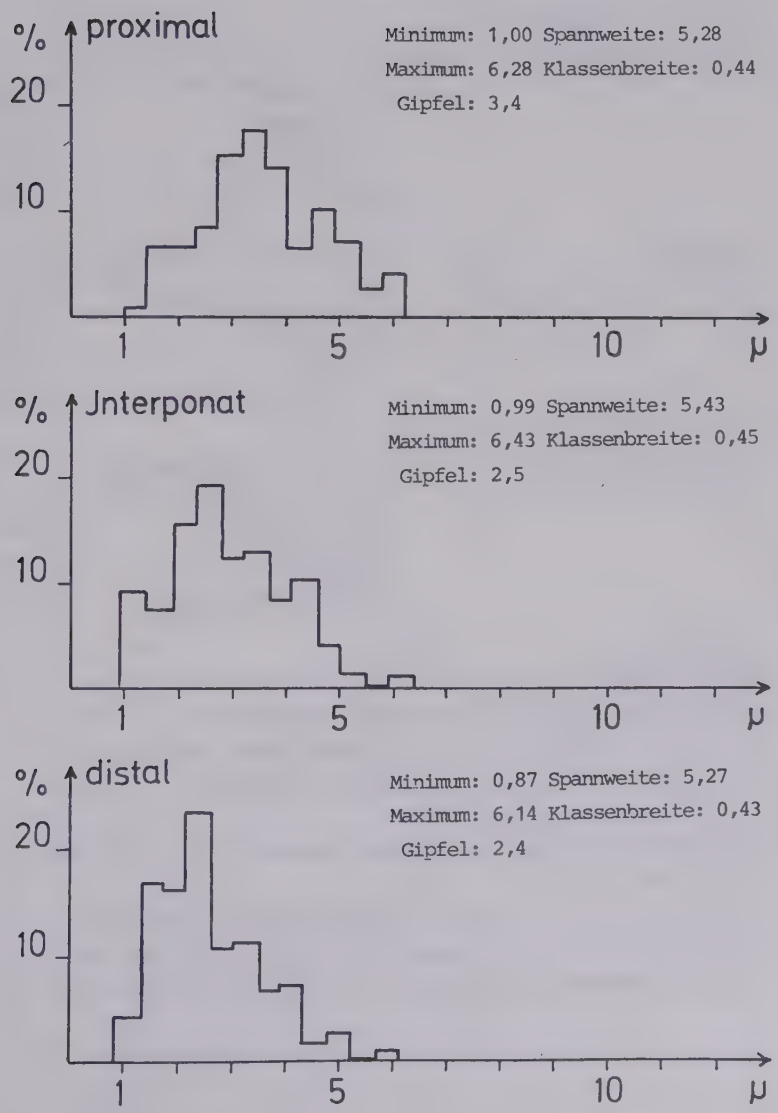
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	125
	rel. Faserdichte/mm^2	19 113
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6757
	Varianz	0,0082
	Standardabweichung	0,0907
Interponat:	gemessene Faserzahl N	161
	rel. Faserdichte/mm^2	24 617
	Mittelwert $\bar{g}$	0.6846
	Varianz	0,0061
	Standardabweichung	0,0783
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	181
	rel. Faserdichte/mm^2	27 676
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6784
	Varianz	0,0061
	Standardabweichung	0,0782

Beurteilung:

Die Fasern weisen eine gute Markscheidendicke in allen drei Abschnitten auf. Der Mittelwert $\bar{g}$ zeigt, daß die Regenerate annähernd den Ausgangswert erreicht haben.
Die Faserdichte im gemessenen Abschnitt nimmt nach distal stark zu.
Schmales Kaliberspektrum im proximalen Nerv. Unter dem Durchschnitt. Fasern normalverteilt.
Spannweite und Klassenbreite in den Regeneraten nahezu gleich mit Linksverschiebung der Gipfel um 1 µ.

Kaliberspektrum



Rekonstruktion nach einer Woche

Interponatlänge: 10 mm
Fixierung: 2 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

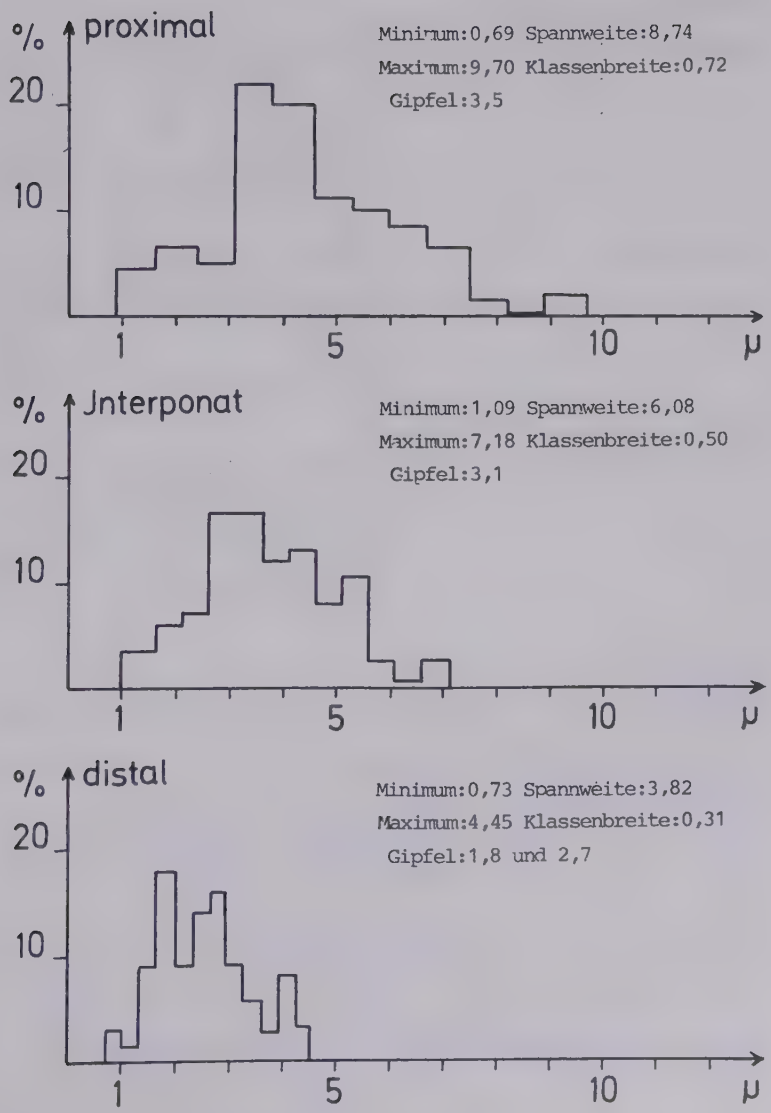
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	135
	rel. Faserdichte/mm^2	18 929
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7219
	Varianz	0,0160
	Standardabweichung	0,1265
Interponat:	gemessene Faserzahl N	144
	rel. Faserdichte/mm^2	24 220
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7926
	Varianz	0,0042
	Standardabweichung	0,0653
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	125
	rel. Faserdichte/mm^2	19 113
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7456
	Varianz	0,0077
	Standardabweichung	0,0877

Beurteilung:

Normale Markscheidendicke im proximalen Nerv.
Sehr dünne Bemarkung in den Regeneraten, besonders im Interponat. Kleinster Wert aller Messungen!
Dagegen größere Faserdichte.
Große Spannweite im proximalen Faserspektrum. 39% der Fasern über 5 µ.
Verlust der dicken Fasern in den Regeneraten. Das uneinheitliche Bild mit mehreren Gipfeln im distalen Nerv zeigt, daß die Markscheidenreifung noch in vollem Gang sein muß.

Kaliberspektrum



Rekonstruktion nach 2 Wochen

Interponatlänge: 15 mm
Fixierung: 3 Monate p.o.

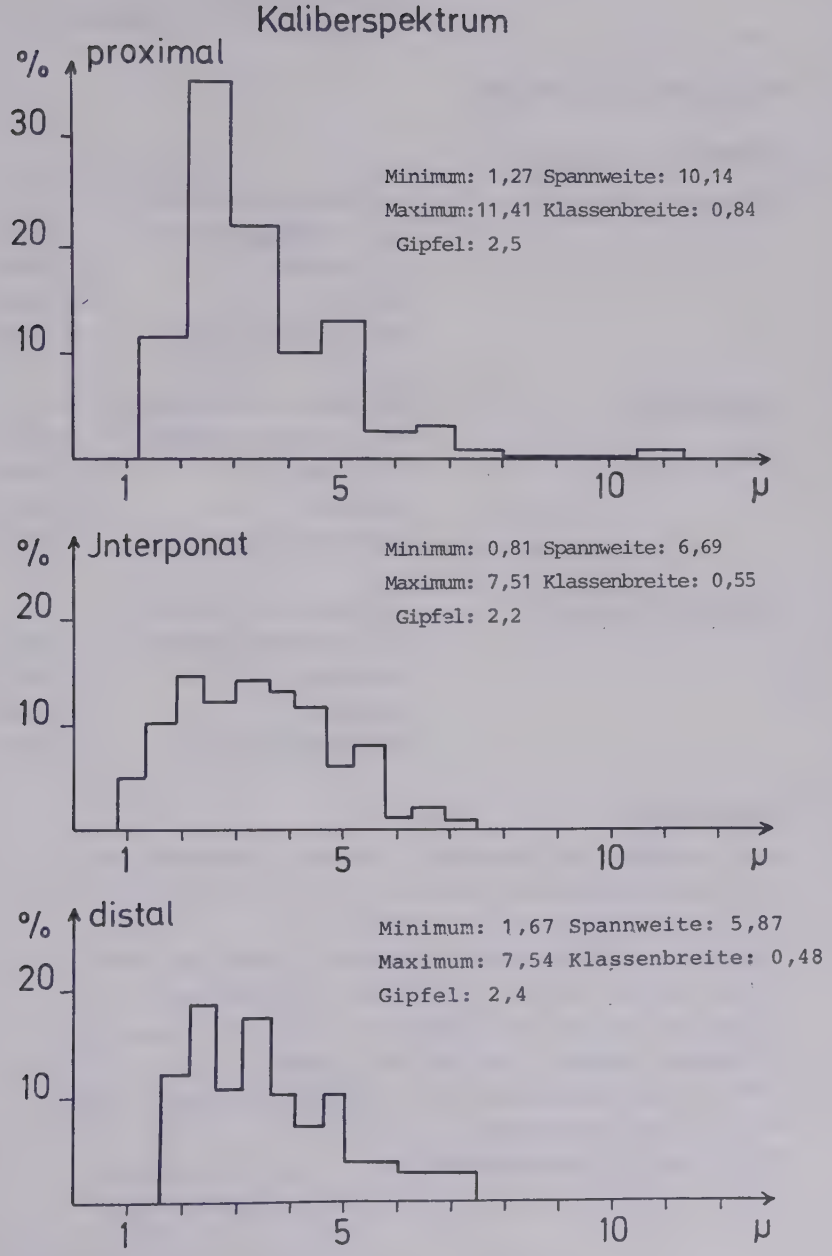
Statistische Auswertung:

Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	155
	rel. Faserdichte/mm^2	28 966
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6910
	Varianz	0,0096
	Standardabweichung	0,0981
Interponat:	gemessene Faserzahl N	157
	rel. Faserdichte/mm^2	26 406
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7094
	Varianz	0,0053
	Standardabweichung	0,0731
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	113
	rel. Faserdichte/mm^2	21 117
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7556
	Varianz	0,0056
	Standardabweichung	0,0748

Beurteilung:

Gute Bemarkung im proximalen Nervanteil. Dünne Markscheiden im distalen Regenerat.
Faserdichte nach distal abnehmend.
Sehr breites Faserspektrum proximal mit einer Lücke zwischen 8,0 und 10,5 µ. Ausgeprägter Gipfel mit 34% bei 2,5 µ. Sehr viel mehr dünnere Fasern als die Vergleichswerte.
Verlust des Gipfels in den Regeneraten.
Bei Verlust der dicksten Fasern (11 µ) bleibt ansonsten die Spannweite erhalten.
Gutes Regenerationsergebnis.


Kaliberspektrum
%
proximal
30
20
10
Minimum: 1,27 Spannweite: 10,14
Maximum:11,41 Klassenbreite: 0,84
Gipfel: 2,5
1
5
10
µ
%
Jnterponat
20
10
Minimum: 0,81 Spannweite: 6,69
Maximum: 7,51 Klassenbreite: 0,55
Gipfel: 2,2
1
5
10
µ
%
distal
20
10
Minimum: 1,67 Spannweite: 5,87
Maximum: 7,54 Klassenbreite: 0,48
Gipfel: 2,4
1
5
10
µ

Rekonstruktion nach 3 Wochen

Interponatlänge: 11 mm
Fixierung: 2 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

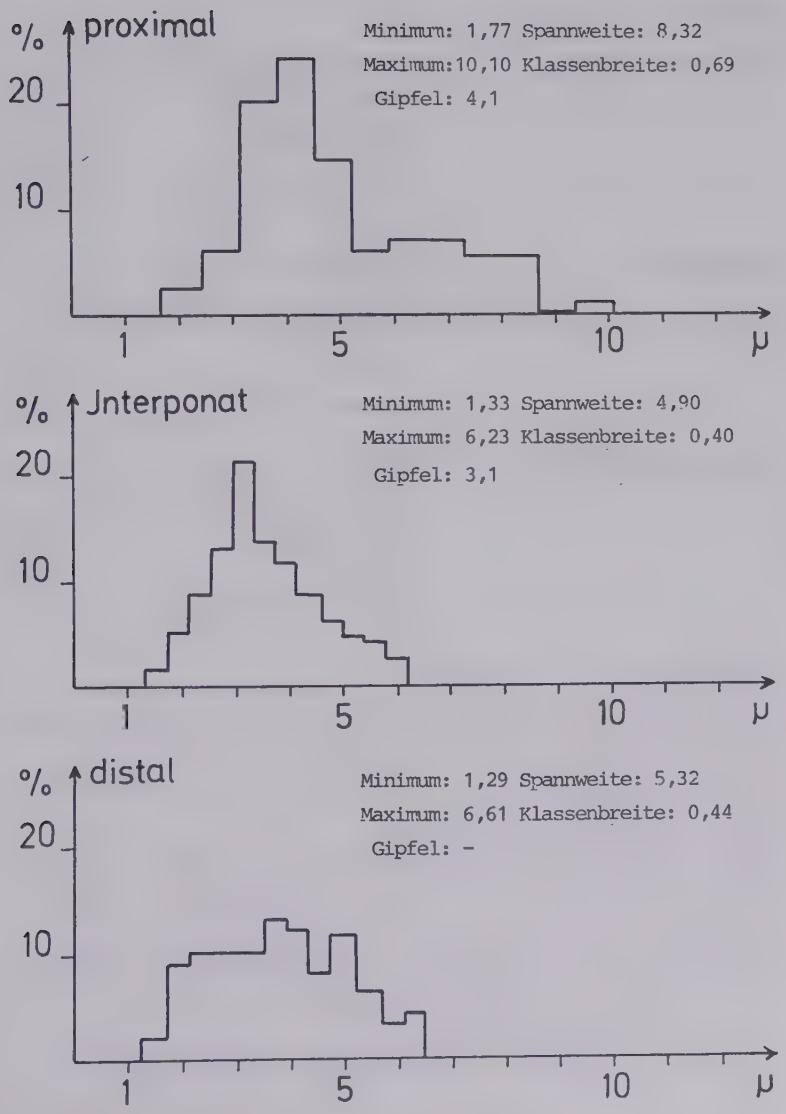
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	111
	rel. Faserdichte/mm^2	18 669
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6795
	Varianz	0,0068
	Standardabweichung	0,0825
Interponat:	gemessene Faserzahl N	153
	rel. Faserdichte/mm^2	25 733
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7568
	Varianz	0,0027
	Standardabweichung	0,0524
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	157
	rel. Faserdichte/mm^2	26 406
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7181
	Varianz	0,0066
	Standardabweichung	0,0814

Beurteilung:

Gute Bemarkung im proximalen Abschnitt. Markscheidendicke im distalen Nerv größer als im Interponat.
Rel. Faserdichte zunehmend.
Normale Faserverteilung im proximalen Nerv mit deutlichem Gipfel bei 4,1 µ und großer Spannweite.
Linksverschiebung des Gipfels um 1 µ im Interponat und annähernde Normalverteilung der Fasern.
Verlust des Gipfels distal mit gleichförmigem Spektrum bei gleicher Spannweite.
Gutes Regenerationsergebnis.

Kaliberspektrum



Rekonstruktion nach 4 Wochen

Interponatlänge: 13 mm
Fixierung: 3 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

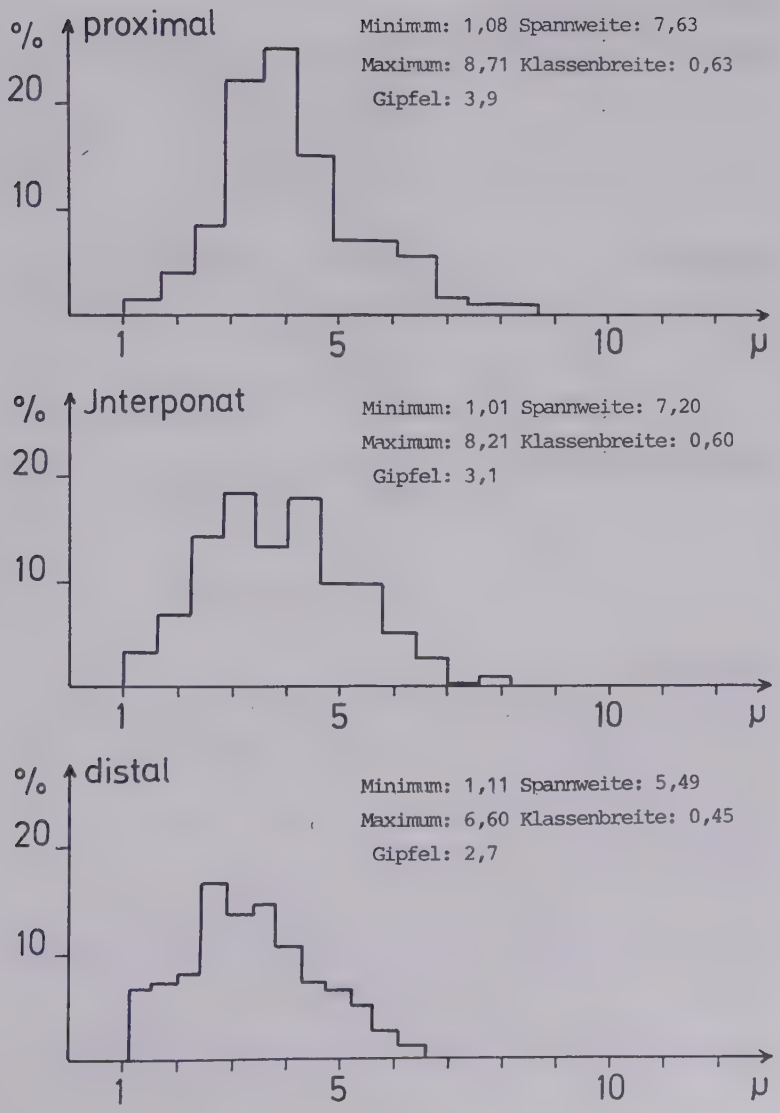
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	173
	rel. Faserdichte/mm^2	26 452
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7130
	Varianz	0,0066
	Standardabweichung	0,0813
Interponat:	gemessene Faserzahl N	155
	rel. Faserdichte/mm^2	23 700
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7623
	Varianz	0,0039
	Standardabweichung	0,0627
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	150
	rel. Faserdichte/mm^2	25 229
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7288
	Varianz	0,0127
	Standardabweichung	0,1128

Beurteilung:

Normale Bemarkung proximal mit relativ großer Faserdichte.
Deutliche Abnahme der Markscheidendicke im Interponat.
Die distalen Fasern sind besser bemarkt (s. auch 3. Woche).
Faserdichte gleichbleibend.
Spannweite des proximalen Spektrums im Durchschnitt mit deutlichem Gipfel bei 3,9 µ, der im Interponat niedriger und breiter wird.
Die Spannweite bleibt nahezu gleich (bester Wert) und nimmt distal um 2,5 Klassenbreiten ab.
Gutes Regenerationsergebnis.

Kaliberspektrum



Rekonstruktion nach 5 Wochen

Interponatlänge: 8 mm
Fixierung: 3 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

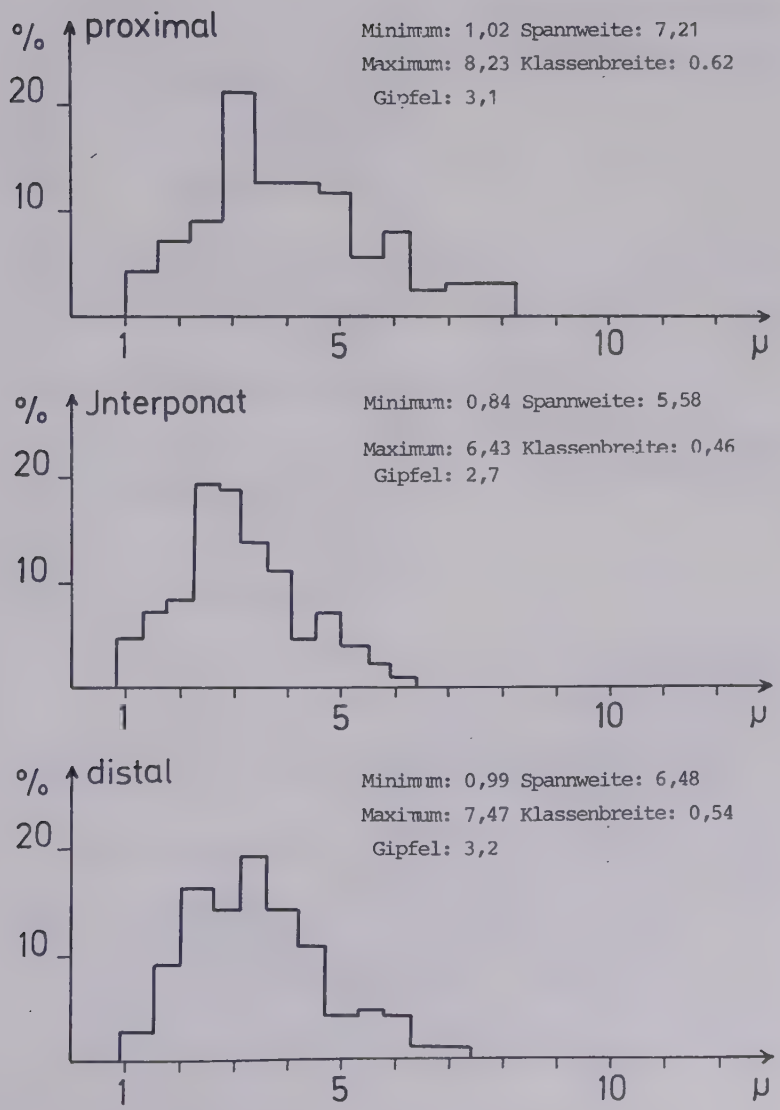
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	166
	rel. Faserdichte/mm^2	23 266
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6971
	Varianz	0,0055
	Standardabweichung	0,0745
Interponat:	gemessene Faserzahl N	156
	rel. Faserdichte/mm^2	26 238
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7197
	Varianz	0,0088
	Standardabweichung	0,0938
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	173
	rel. Faserdichte/mm^2	24 248
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7657
	Varianz	0,0060
	Standardabweichung	0,0778

Beurteilung:

Gute Bemarkung proximal mit durchschnittlicher Faserdichte. Sehr dünne Markscheiden im distalen Regenerat. Rel. Faserdichte leicht ansteigend.
Durchschnittliche Spannweite im proximalen Spektrum mit deutlichem Gipfel bei 3,1 µ.
Die Faserverteilung im Interponat ist ähnlich mit leichter Linksverschiebung und kleinerer Spannweite.
Im distalen Regenerat wird bei guter Spannweite (bestes Ergebnis) der Gipfel niedriger und breiter.
Gutes Regenerationsergebnis.

Kaliberspektrum



Rekonstruktion nach 6 Wochen

Interponatlänge: 17 mm
Fixierung: 3 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

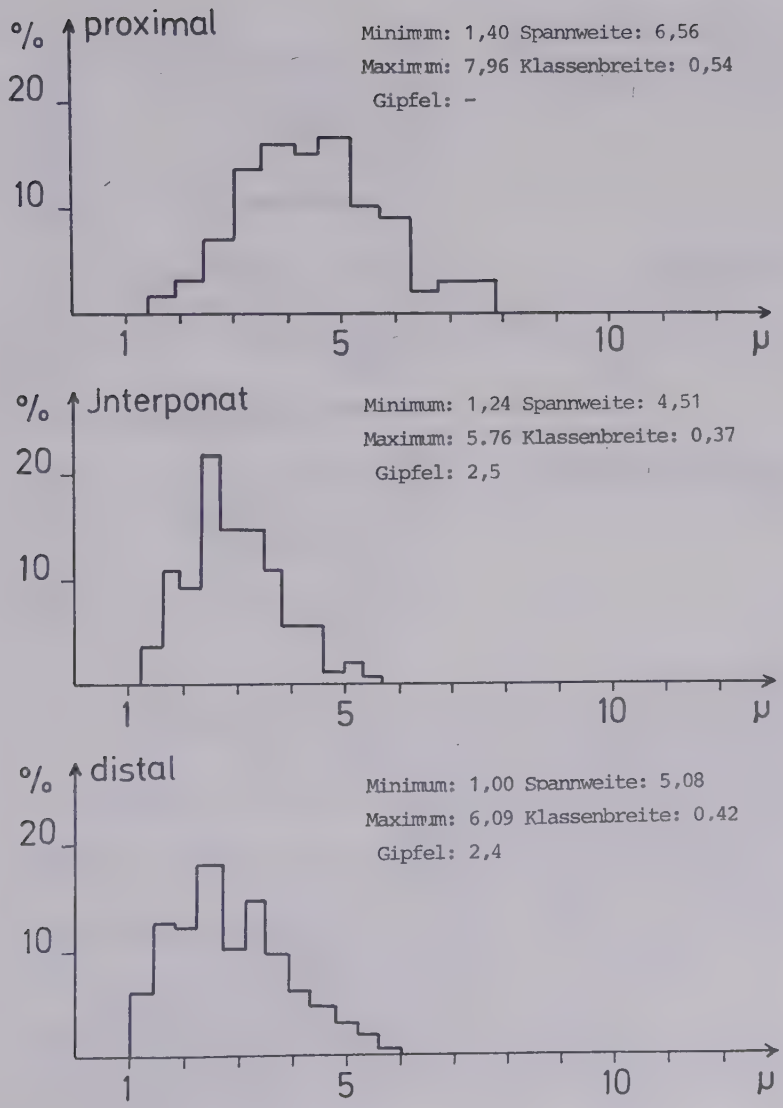
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	131
	rel. Faserdichte/mm^2	20 030
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7395
	Varianz	0,0065
	Standardabweichung	0,0812
Interponat:	gemessene Faserzahl N	158
	rel. Faserdichte/mm^2	26 575
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7521
	Varianz	0,0043
	Standardabweichung	0,0662
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	177
	rel. Faserdichte/mm^2	29 770
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7590
	Varianz	0,0072
	Standardabweichung	0,0853

Beurteilung:

Relativ dünne Markscheiden im proximalen Nerv.
Weiterer Rückgang der Bemarkung in den Regeneraten.
Durchschnittliche Faserdichte proximal, die nach distal deutlich zunimmt.
Kein eindeutiger Gipfel im proximalen Faserspektrum.
Spannweite unter dem Durchschnitt.
Fasern im Interponat normalverteilt. Der deutliche Gipfel wird im distalen Regenerat niederiger und breiter.
Schmales Spektrum bei beiden Regeneraten.

Kaliberspektrum



Rekonstruktion nach 7 Wochen

Interponatlänge: 15 mm
Fixierung: 3 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

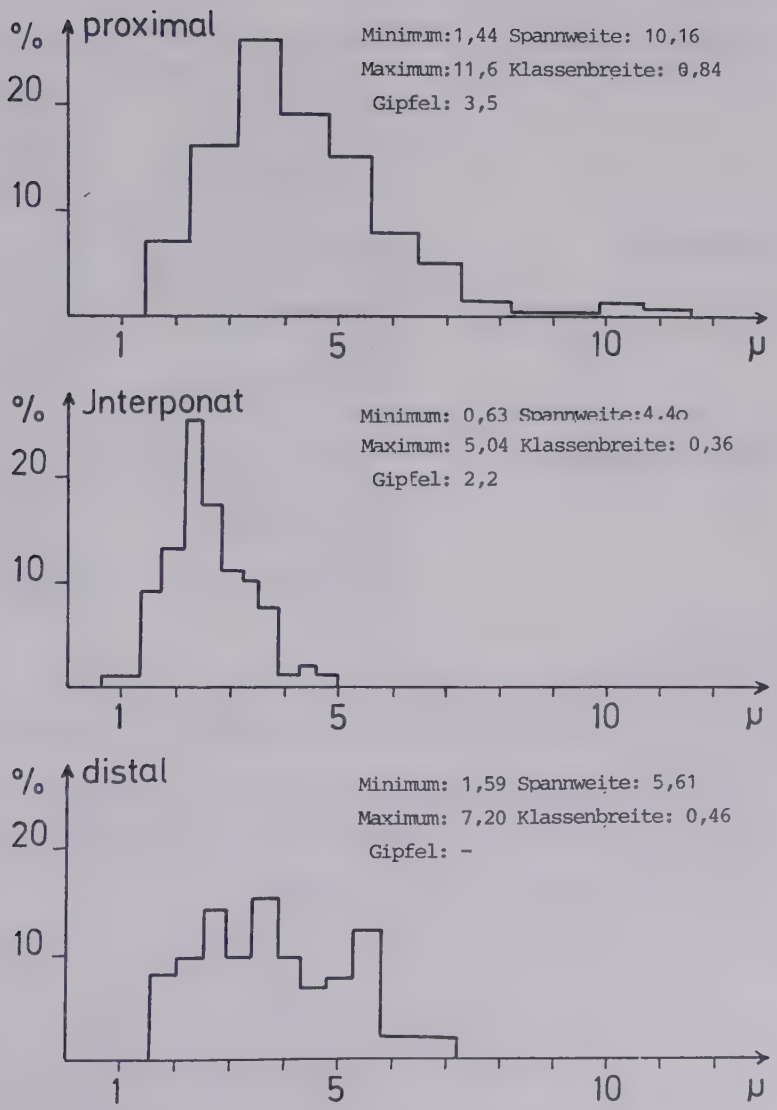
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	161
	rel. Faserdichte/mm^2	27 079
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6265
	Varianz	0,0112
	Standardabweichung	0,1062
Interponat:	gemessene Faserzahl N	159
	rel. Faserdichte/mm^2	26 743
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7081
	Varianz	0,0054
	Standardabweichung	0,0736
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	133
	rel. Faserdichte/mm^2	27 962
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7479
	Varianz	0,0067
	Standardabweichung	0,0819

Beurteilung:

Ausgeprägt starke Bemarkung der proximalen Fasern. Weit über dem Durchschnitt. Große Faserdichte.
Markscheidendicke nach distal deutlich abnehmend bei gleichbleibender Faserdichte.
Sehr breites Spektrum mit deutlichem Gipfel bei 3,5 µ.
Einzelne Fasern über 10 µ nachweisbar.
Verlust aller Fasern über 5 µ im Interponat. Gipfel nach links verschoben bei Normalverteilung.
Im distalen Regenerat wird das Spektrum breiter ohne eindeutigen Gipfel. Es resultiert eine annähernd gleichmäßige Faserverteilung.

Kaliberspektrum



Rekonstruktion nach 8 Wochen

Interponatlänge: 11 mm
Fixierung: 2 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

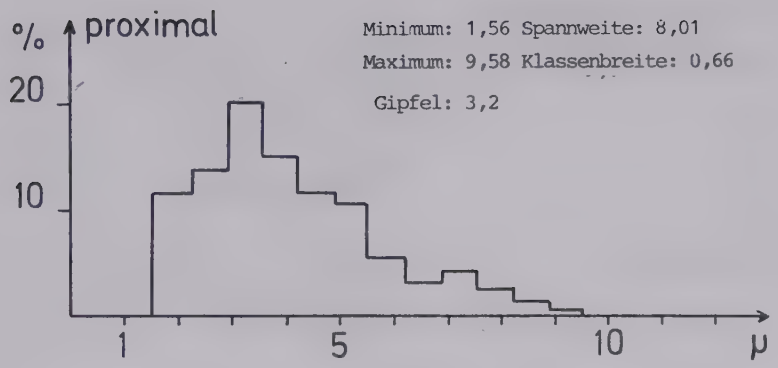
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	162
	rel. Faserdichte/mm^2	24 770
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6276
	Varianz	0,0075
	Standardabweichung	0,0867
Interponat:	gemessene Faserzahl N	156
	rel. Faserdichte/mm^2	26 238
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7094
	Varianz	0,0096
	Standardabweichung	0,0979
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	149
	rel. Faserdichte/mm^2	31 326
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7403
	Varianz	0,0066
	Standardabweichung	0,0814

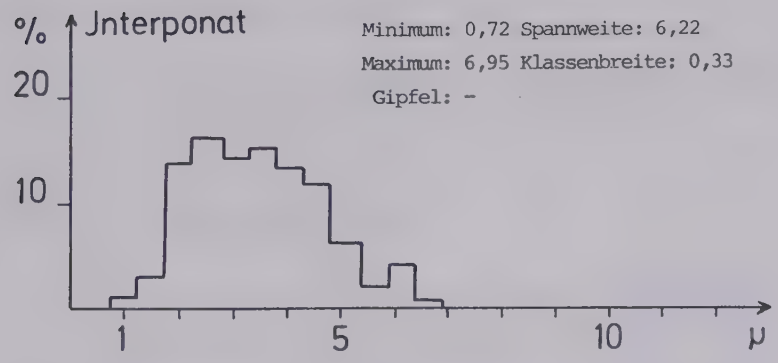
Beurteilung:

Ausgeprägte Bemarkung proximal (s. 7. Woche), die nach distal stark abnimmt. Im Gegensatz dazu stark zunehmende Faserdichte.
Breites Spektrum im proximalen Abschnitt mit Gipfel bei 3,2 µ. In den Regeneraten kein eindeutiger Gipfel mehr feststellbar.
Sehr kleine Spannweite im distalen Nerv.

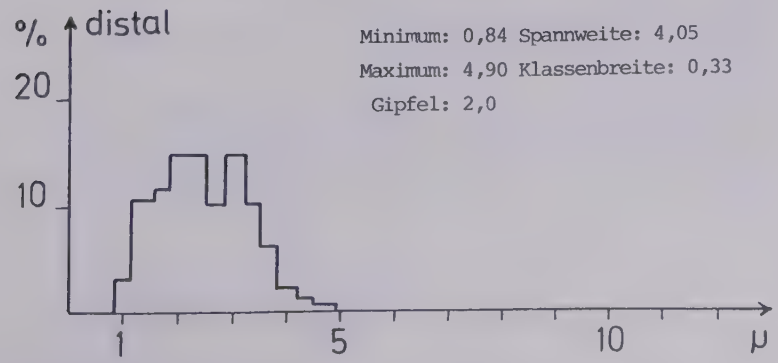
Kaliberspektrum



Minimum: 1,56 Spannweite: 8,01
Maximum: 9,58 Klassenbreite: 0,66
Gipfel: 3,2



Minimum: 0,72 Spannweite: 6,22
Maximum: 6,95 Klassenbreite: 0,33
Gipfel: -



Minimum: 0,84 Spannweite: 4,05
Maximum: 4,90 Klassenbreite: 0,33
Gipfel: 2,0

Rekonstruktion nach 10 Wochen

Interponatlänge: 20 mm
Fixierung: 4 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

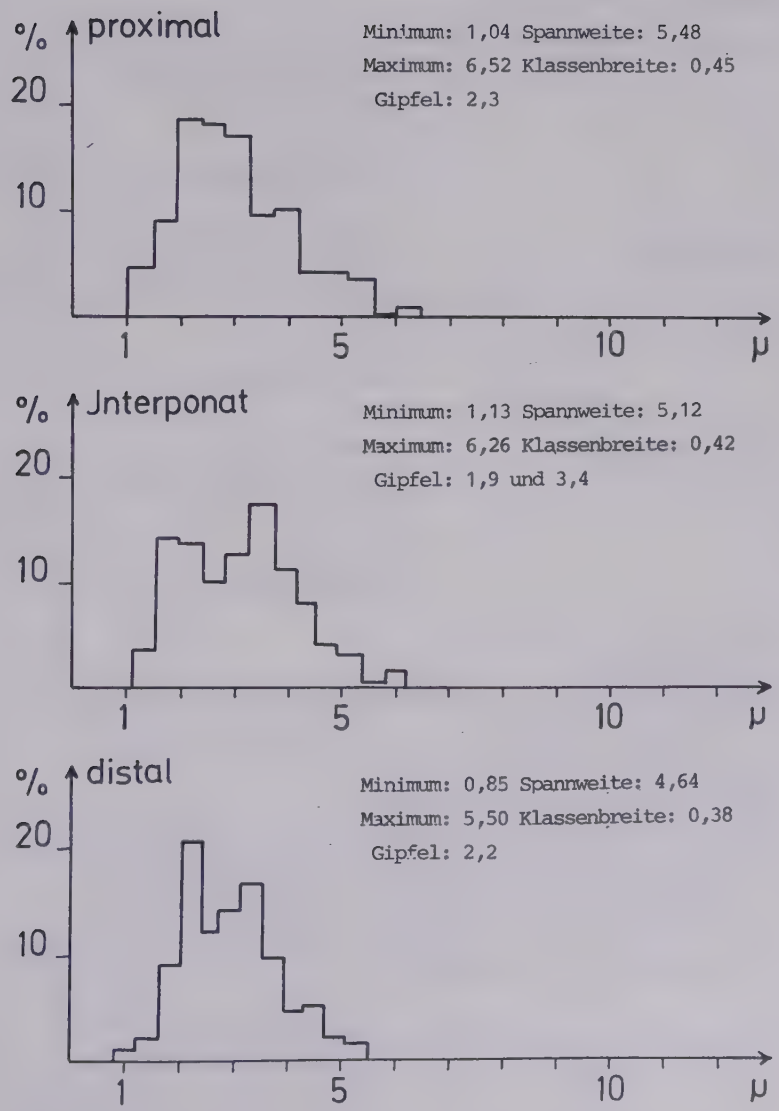
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	176
	rel. Faserdichte/mm^2	29 602
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7544
	Varianz	0,0045
	Standardabweichung	0,0670
Interponat:	gemessene Faserzahl N	133
	rel. Faserdichte/mm^2	28 204
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7474
	Varianz	0,0083
	Standardabweichung	0,0912
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	174
	rel. Faserdichte/mm^2	29 266
	Mittelwert $\bar{g}$	0,7431
	Varianz	0,0054
	Standardabweichung	0,0736

Beurteilung:

Dünne Markscheiden im proximalen Nerv. Demgegenüber bessere Bemarkung in den Regeneraten.
Nahezu gleich hohe Faserdichte in den drei gemessenen Abschnitten.
Schmales Spektrum im proximalen Nerv. Unter der durchschnittlichen Spannweite. Gipfel zwischen 2,0 und 3,2 µ.
Spannweite in den Regeneraten annähernd gleich ohne eindeutigen Gipfel.

Kaliberspektrum



Rekonstruktion nach 12 Wochen

Interponatlänge: 15 mm
Fixierung: 3 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

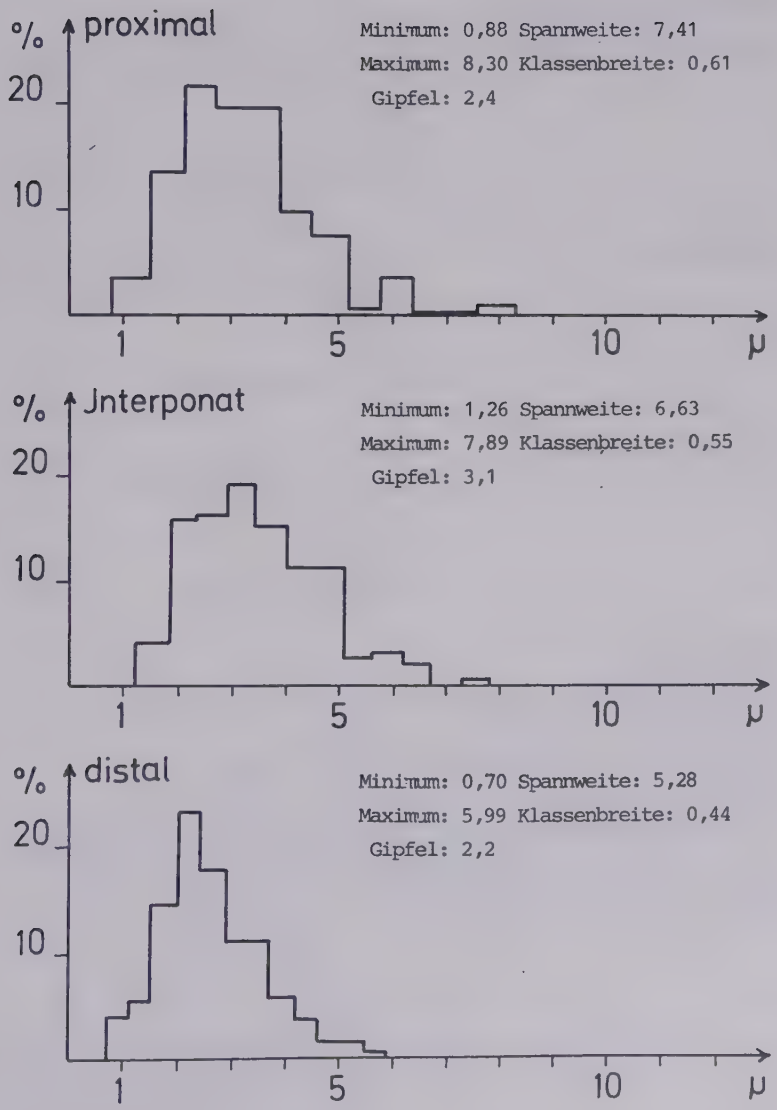
Morphometrische Daten:

proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	134
	rel. Faserdichte/mm^2	25 042
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6699
	Varianz	0,0105
	Standardabweichung	0,1025
Interponat:	gemessene Faserzahl N	154
	rel. Faserdichte/mm^2	25 902
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6806
	Varianz	0,0077
	Standardabweichung	0,0881
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	143
	rel. Faserdichte/mm^2	24 051
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6690
	Varianz	0,0142
	Standardabweichung	0,1191

Beurteilung:

Gute Bemarkung in allen drei Abschnitten, wobei das distale Regenerat in der Myelinscheidenreifung den Ausgangswert erreicht.
Annähernd gleiche Faserdichte.
Durchschnittliche Spannweite im proximalen Faserspektrum mit breitem Gipfel (60%) zwischen 2,4 und 3,9 µ.
Interponat in der Faserverteilung ähnlich. Verlust der dicken Fasern im distalen Regenerat mit deutlichem Gipfel nach links verschoben.

Kaliberspektrum



Rekonstruktion nach 24 Wochen

Interponatlänge: 12 mm
Fixierung: 3 Monate p.o.

Statistische Auswertung:

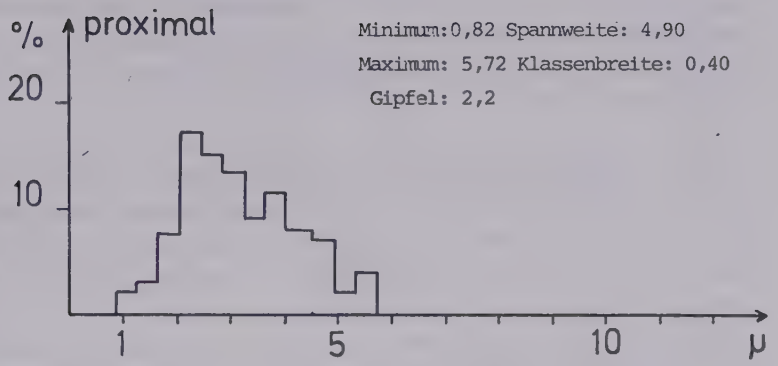
Morphometrische Daten:

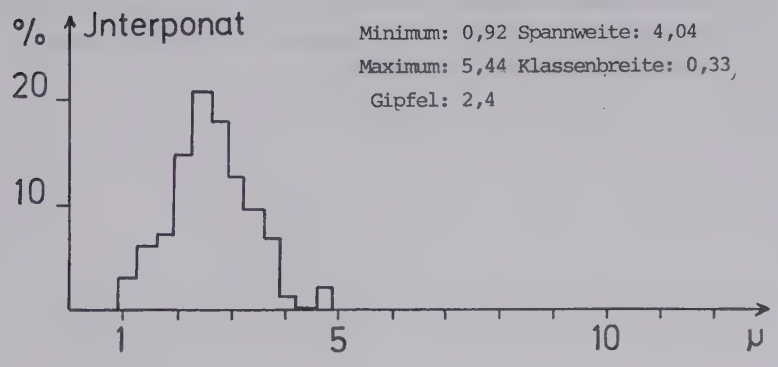
proximaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl n	123
	rel. Faserdichte/mm^2	22 986
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6814
	Varianz	0,0047
	Standardabweichung	0,0685
Interponat:	gemessene Faserzahl N	137
	rel. Faserdichte/mm^2	23 042
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6904
	Varianz	0,0063
	Standardabweichung	0,0797
distaler Abschnitt:	gemessene Faserzahl N	101
	rel. Faserdichte/mm^2	21 234
	Mittelwert $\bar{g}$	0,6729
	Varianz	0,0092
	Standardabweichung	0,0957

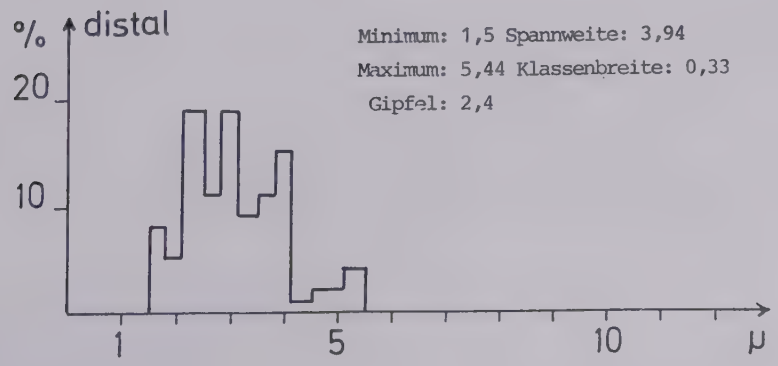
Beurteilung:

Gute Bemarkung proximal und in den Regeneraten bei leicht zunehmender Faserdichte im Interponat.
Sehr schmales Faserspektrum im Ausgangswert.
Schmales (unter 5 µ) und deutlich unimodales Spektrum im Interponat ähnlich einer Normalverteilung, während im distalen Regenerat die Faserverteilung ohne eindeutigen Gipfel sehr unterschiedlich ist.

Kaliberspektrum







3.3. Verhalten des Mittelwert $\bar{g}$ in den einzelnen Nervabschnitten

Abb. 31 zeigt die Streuung der Mittelwerte der einzelnen Nerven. Die Werte der proximalen Messungen liegen zwischen 0,6265 und 0,7544. Das arithmetische Mittel liegt bei 0,6906. Die niedrigsten Werte (=starke Bemarkung) zeigen die proximalen Fasern der Versuche 7 und 8 Wochen. Demgegenüber steht im Versuch nach 10 Wochen der größte Ausgangswert (=dünne Bemarkung).

Weiterhin wird deutlich, daß die Regenerate - außer beim Versuch 10 Wochen - stets dünnere Markscheiden aufweisen als der proximale Nerv. Die Versuche nach 12 und 24 Wochen sowie die Sofortrekonstruktion kommen hierbei dem Ausgangswert sehr nahe.
In der 1., 3. und 4. Woche ist bei den distalen Regeneraten die Markscheidenreifung deutlich weiter fortgeschritten als im Interponat. Hierbei zeigt besonders das Interponat der 1. Woche eine sehr dünne Bemarkung.

Tabelle 4: Mittelwert $\bar{g}$ der Einzelmessungen

	t=0	t=1	t=2	t=3	t=4	t=5
proximal	0,6757	0,7219	0,6910	0,6795	0,7130	0,6971
Interponat	0,6846	0,7926	0,7094	0,7568	0,7623	0,7197
distal	0,6784	0,7456	0,7556	0,7181	0,7288	0,7657
	t=6	t=7	t=8	t=10	t=12	t=24
proximal	0,7395	0,6265	0,6276	0,7544	0,6699	0,6814
Interponat	0,7521	0,7081	0,7094	0,7474	0,6806	0,6904
distal	0,7590	0,7479	0,7403	0,7431	0,6690	0,6729

Kontrollnerv: $\bar{g}$ = 0,6805

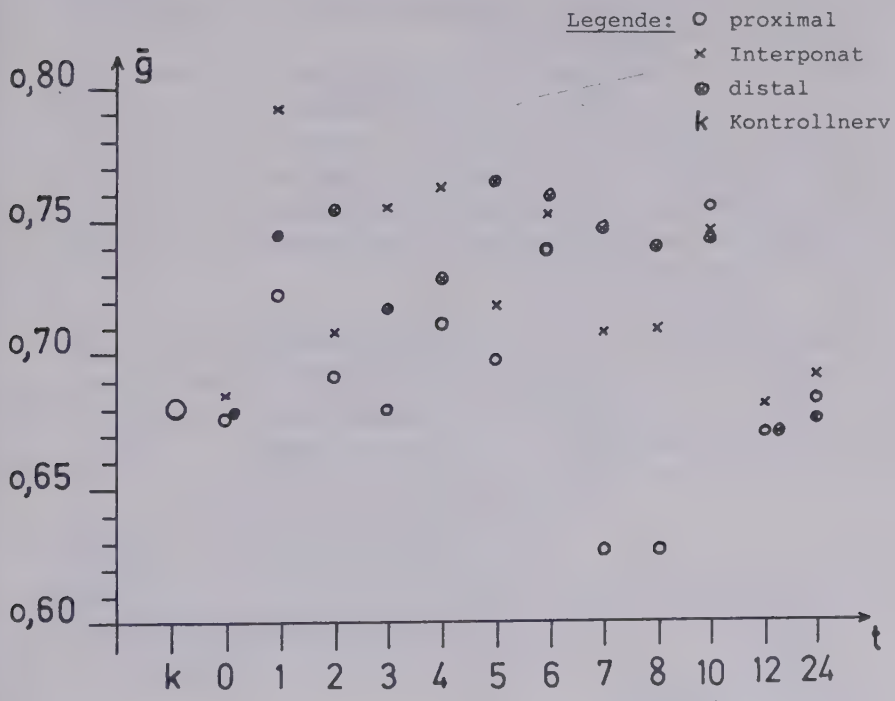


Abb. 31: Mittelwert $\bar{g}$

3.4. Spannweiten der Kaliberspektren im Vergleich

Eine Zusammenstellung zeigt die unterschiedlichen Spannweiten der Kaliberspektren der proximalen Nerven (Abb. 32). Sehr kleine Werte bestehen bei der Sofortrekonstruktion, sowie bei der Rekonstruktion nach 6, 10 und 24 Wochen, während bei 2 und 7 Wochen die breitesten Spektren festzustellen sind. Vergleichbare Werte mit dem Kontrollfall besitzen die proximalen Abschnitte in der 1. bis 3. Woche, sowie 7. und 8. Woche. Bei allen Ausgangswerten ist jedoch eine Linksverschiebung gegenüber dem Kontrollnerv festzuhalten.

Die kleinere Spannweite in den Regeneraten macht den Verlust dicker Fasern deutlich. Auch hierbei weichen jedoch Interponat und distales Regenerat innerhalb desselben Nerven stark voneinander ab:
So bleibt das relativ breite Spektrum der Interponate der 1., 4., 8. und 12. Woche im distalen Nerv nicht mehr erhalten und schrumpft auf 5 µ (8. Woche).
Die breitesten Spektren der distalen Nerven sind in der 2., 5. und 7. Woche festzustellen. Dagegen sind nach der 1. sowie ab der 8. Woche keine Faserdurchmesser über 6 µ mehr nachzuweisen.

Deutlich zeigt sich auch die Linksverschiebung der Fasergipfel in den Regeneraten. Der durchschnittliche Gipfel liegt proximal bei 3,07 µ und wandert in den Regeneraten nach 2,62 µ (Interponat) bzw. 2,42 µ (distal).

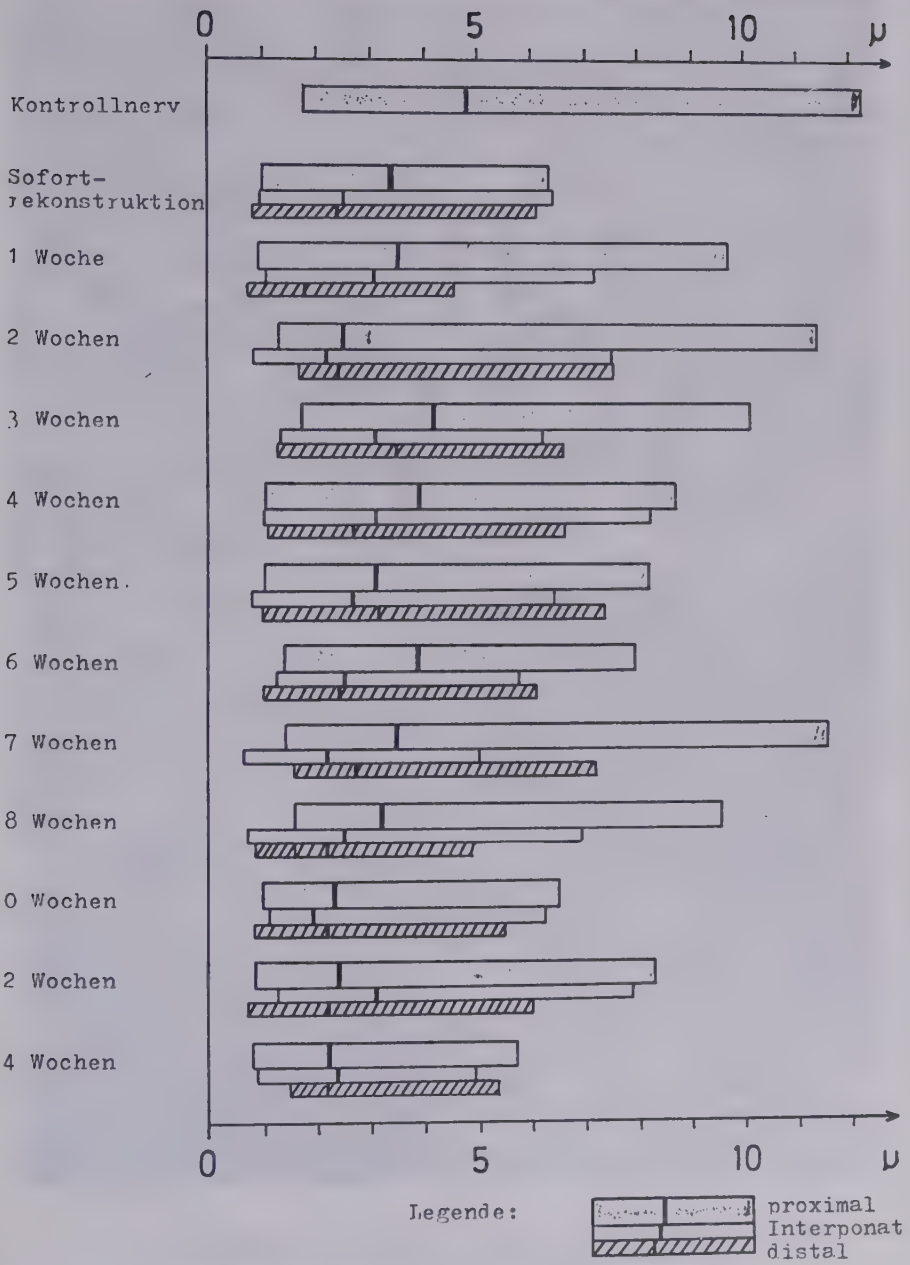


Abb. 32: Spannweiten der Kaliberspektren

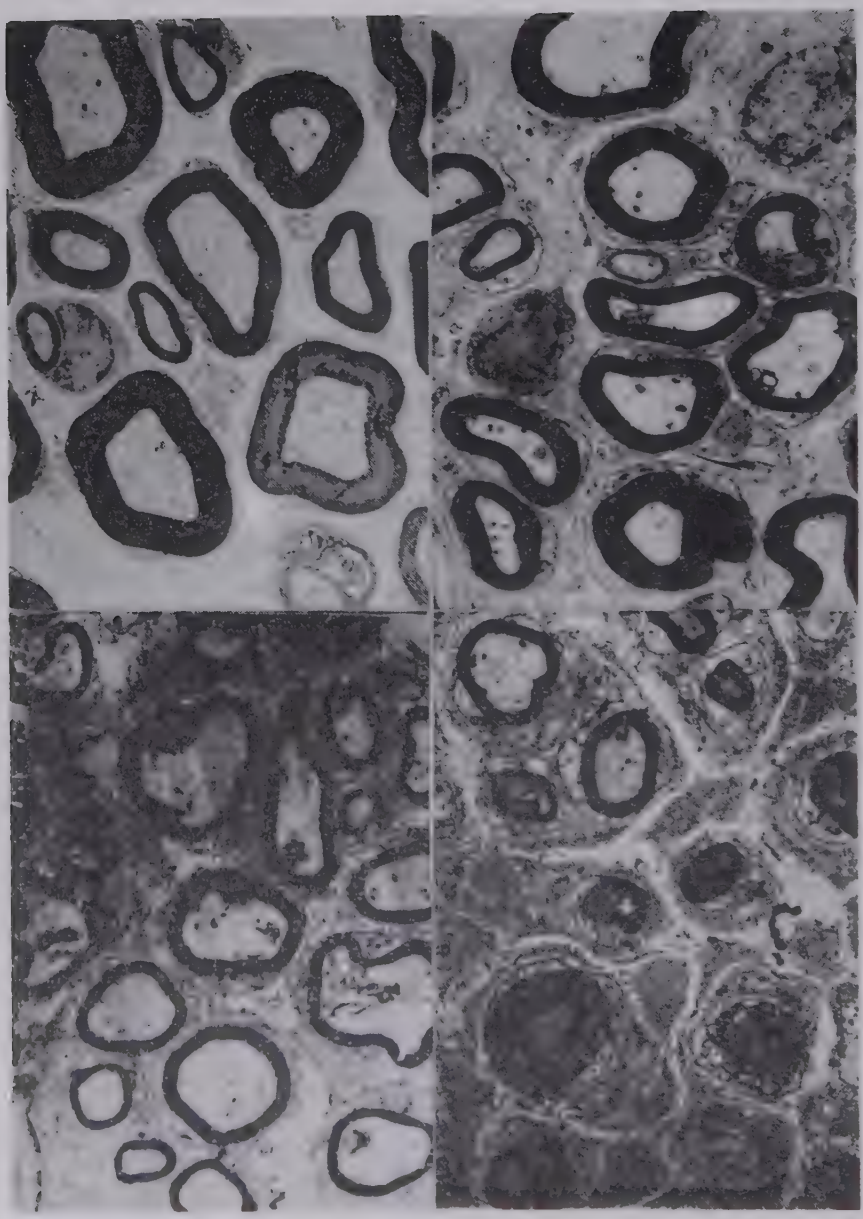


Abb. 33: Gegenüberstellung verschiedener Regenerate zum normalen Nerven (Oben links: normaler Nerv; oben rechts: Regenerat nach 3 Wochen; unten links: Regenerat nach 8 Wochen;unten rechts: Regenerat nach 12 Wochen) Vergr. 4000-fach

3.5. Mittlerer Fehler des Mittelwertes $\bar{g}$

Der mittlere Fehler der Einzelmessungen im jeweiligen Abschnitt geht aus Tab. 5 hervor:

Tabelle 5: Mittlerer Fehler

Legende
Mittlerer Fehler F_p = proximal
F_i = Interponat
F_d = distal

	t=0	t=1	t=2	t=3	t=4	t=5
F_p	0,0081	0,0109	0,0079	0,0078	0,0062	0,0059
F_i	0,0062	0,0054	0,0058	0,0042	0,0050	0,0075
F_d	0,0058	0,0078	0,0071	0,0065	0,0092	0,0059

	t=6	t=7	t=8	t=10	t=12	t=24
F_p	0,0071	0,0084	0,0068	0,0051	0,0089	0,0062
F_i	0,0053	0,0058	0,0078	0,0079	0,0071	0,0068
F_d	0,0064	0,0071	0,0067	0,0056	0,0099	0,0096

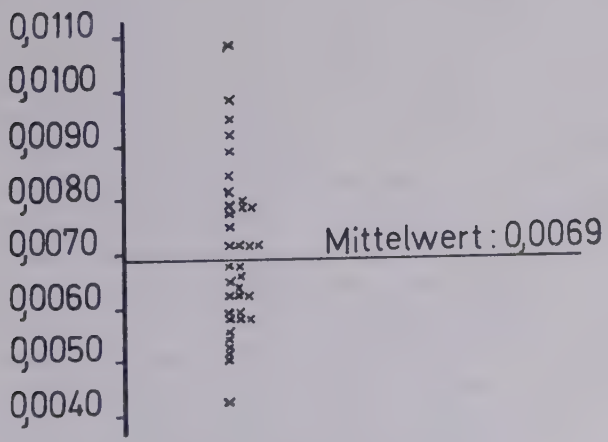


Abb. 34: Streuung der mittleren Fehler

Abb. 34 zeigt die Streuung der mittleren Fehler um einen Mittelwert von 0,0069. Hierbei zeigt die Messung des Interponats in der 3. Woche den kleinsten Fehler (F_i = 0,0042), während die Messungen der 1. Woche proximal (F_p = 0,0109) sowie 12. Woche distal (F_d = 0,0099) eine größere Streuung aufweisen. Bei 91.4% liegt der mittler Fehler zwischen 0,0092 und 0,0050.

IV. DISKUSSION

Die Wiederherstellung peripherer Nerven mittels mikrochirugischer Nervnaht führte auch in dieser Arbeit zu zufriedenstellenden Ergebnissen.
Zwar fand bei Beachtung der geforderten mikrochirurgischen spannungsfreien, interfasciculären Nervnaht stets eine Regeneration statt, jedoch konnte die Frage eines optimalen Zeitpunktes für die Rekonstruktion nicht eindeutig beantwortet werden. Hierbei wurden besonders die klinischen Befunde durch die Ergebnisse der morphometrischen Analyse nur zum Teil bestätigt.
Mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Trauma und Rekonstruktion schien sich ein Verlust größerer Faserkaliber zu manifestieren, während die Myelogenese über den gesamten Versuchszeitraum unterschiedlich weit fortgeschritten war.

Bei der Beurteilung von Regeneraten muß das Regenerationsergebnis in Beziehung gesetzt werden zu Kontrollwerten des proximalen unverletzten Nerven.
SAMII und Mitarb. führten 1974 den Begriff der "Neurotisationsquote" ein als Maß für die Anzahl der Nervenfasern, die geordnet durch ein Interponat wachsen oder eine Nahtstelle überwinden im Vergleich zu den proximalen Nervenfasern. Dieser Vergleich muß das Ausmaß der retrograden Degeneration berücksichtigen, welche in der Literatur höchst unterschiedlich beantwortet wird.
Nach SHAWE (1955) besteht 6 mm vor der Läsionsstelle keine signifikante Veränderung der Nervenfaserzahl. WECHSLER und HAGER (1962) stellten in ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen fest, daß 5 mm proximal Fasern und Schwannzellen unauffällig sind. Nach MUMENTHALER und SCHLIACK (1965) geht die retrograde Degeneration nur selten über den nächsten Ranvierschen Schnürring hinaus. HANEFELD (1966) schließlich konnte zeigen, daß 15 mm proximal histochemisch keine Veränderungen nachweisbar sind. SAMII und WALLENBORN (1972) gehen davon aus, daß 10 mm vor der Nahtstelle die Faserzahl dem unverletzten Nerven entspricht.

Da in unseren Befunden der Nachweis von Myelophagen als Zeichen von degenerativen Vorgängen an markhaltigen Fasern (WECHSLER und HAGER, 1962) noch 15 mm proximal festzustellen ist, muß von zusätzlichen Noxen ausgegangen werden. Eine Erklärung wäre darin zu sehen, daß durch das Operationstrauma selbst - der proximale Stumpf muß zum Teil aus dem Nervkanal mobilisiert werden - eine weitere Schädigung herbeigeführt werden kann. Dies unterstreicht die Forderung, bei der mikrochirurgischen Nervnaht möglichst atraumatisch vorzugehen (RIEDIGER 1985). Vorstellbar wäre auch, daß einzelne Fasern spontan degenerieren und Myelophagen im Rahmen von Reparaturprozessen auftreten.

Bei der Beurteilung der morphometrischen Analyse und dem Vergleich mit Mitteilungen aus der Literatur ist zu berücksichtigen, daß die Ergebnisse fixationsbedingt sind (SCHLOTE 1977). Da die Markscheidendicke in bestimmter Größenordnung zum entsprechenden Faserdurchmesser steht, kann der Durchmesserquotient $\overline{g}$ (SCHMITT und BEAR 1937) als zuverlässige Beschreibung dieses Größenverhältnisses herangezogen werden. Nach SCHWARZACHER (1954) ist $\overline{g}$ für alle Faserkaliber konstant und liegt bei 0,69. Dies entspricht einem Flächenverhältnis von 1:1. Unser Kontrollwert liegt mit 0,68 in dieser Größenordnung.
Für die Regenerate kann dies jedoch nicht in gleichem Maße geltend gemacht werden, da bekanntlich die Remyelinisierung nicht gleichmäßig von proximal nach distal verläuft, sondern erst in der Folgezeit die Schwannzellen Beziehung zu den Axonregeneraten in der Peripherie aufnehmen (WECHSLER und HAGER 1962). Dies erklärt die zum Teil bessere Bemarkung einzelner Regenerate im distalen Nerv gegenüber dem Interponat.
Die stets schwächere Bemarkung der Regenerate gegenüber dem proximalen Nerven entspricht den Beobachtungen von WOHLBURG (1981), wonach regenerierende Fasern den ursprünglichen Bemarkungsgrad nicht erreichen.

Vergleicht man die Mitteilungen über Faserspektren in der Literatur, so kann festgestellt werden, daß artspezifisch Unterschiede bestehen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung. Während beim Mensch eine bimodale Häufigkeitsverteilung der Faserdurchmesser besteht (GUTRECHT und DYCK, 1970), findet man beim Kaninchen ein eingipfliges Kaliberspektrum. DE NEEF und Mitarb. (1982) beschreiben selbst beim gemischten N. vagus unimodale Spektren. Dagegen finden DYCK u. Mitarb. (1981) beim N. peronaeus der Katze ein dreigipfliges Histogramm. Unsere Befunde decken sich mit den Mitteilungen von ORGEL und TERZIZ (1977).
Der Verlust dickerer Fasern mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Trauma und Rekonstruktion unterstreicht die klinischen Befunde. Die Degeneration und Fibrose im distalen Nervensegment (SAMII und Mitarb., 1974) erschwert nicht nur die exakte mikrochirurgische Naht, sondern führt offensichtlich zu einem schlechteren Regenerationsergebnis.
Die Beobachtungen von MILLESI (1975), wonach kein Zusammenhang zwischen Rekonstruktion und Regenerationsergebnis innerhalb des ersten halben Jahres erkennbar ist, sowie von HAUSAMEN (1984), wonach die Regenerationspotenz auch nach einem Jahr nicht schlechter sei als früher, kann nicht bestätigt werden.
Unberücksichtigt bleiben die marklosen Fasern, die offensichtlich auch ein unterschiedliches Regenerationsverhalten zeigen (MAST, 1985).

Zurückgreifend auf die eingangs gestellte Frage kann zusammenfassend gesagt werden:

1. Die mit zeitlichem Intervall zunehmende Atrophie und Fibrosierung des degenerierenden distalen Nerven ist von klinischer Bedeutung bei der mikrochirurgischen Rekonstruktion.

2. Der unverletzte proximale Nerv scheint durch die operationsbedingte Manipulation sehr leicht eine zusätzliche Schädigung zu erfahren, die das Regenerationsergebnis beeinflußt.

3. Während die Markscheidenreifung unabhängig vom Rekonstruktionsintervall verläuft, scheint sich jedoch mit zunehmendem Zeitintervall ein Verlust größerer Faserkaliber zu manifestieren.

Trotz vieler unbeantworteter Fragen scheint uns deshalb die Empfehlung gerechtfertigt, bei klarer Anamnese eine frühzeitige mikrochirurgische Rekonstruktion anzustreben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit der zeitliche Abstand zwischen Trauma und Rekonstruktion nach einer Nervläsion Einfluß auf das Regenerationsergebnis besitzt, wurden an 41 Bastardkaninchen am Nervus alveolaris inferior Transplantationen von der Gegenseite vorgenommen. Dabei variierten wir die zeitlichen Intervalle zwischen Verletzung und Wiederherstellung.

Die klinischen und morphometrischen Befunde zeigten, daß mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Trauma und Rekonstruktion die Atrophie und Fibrose des distalen Nerven eine exakte mikrochirurgische Nervnaht erschwert, ein Verlust größerer Faserkaliber offensichtlich ist, während die Myelogenese in allen Phasen unterschiedlich weit fortgeschritten ist.
Daneben scheint durch den operativen Eingriff selbst eine weitere Schädigung im proximalen Nerven möglich.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ALBERT, E.: Einige Operationen an Nerven. Wien, Med. Presse 26 1285 - 1288 (1885)

BARSEKOW, F., HAUSAMEN, J.-E.: Therapeutische Möglichkeiten nach Nervenverletzungen bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. ZWR 89, 44 - 47 (1980)

BECKER, R., VOELKL, G., STUTE, H., WAHL, G.: Die Transformation von Knochentransplantaten unter dem Einfluß in sie eingelagerter erhaltener oder transplantierter sensibler Nerven. Fortschr. d. Kiefer- u. Gesichtschirurgie 20, 106 - 109 (1976)

BORA, F.W.Jr., PLEASURE, M.D., DIDIZIAN, N.A.: A study of nerve regeneration and neuroma formation after nerve suture by various techniques. The journal of hand surgery 1, 138 - 143 (1976)

BRAUN, R.M.: Experimental peripheral nerve repair. Surg. Forum 15, 452 (1964)

BURCK, H.J.: Histologische Technik. Georg Thieme, Stuttgart (1973)

CAMPBELL, J.B., ANDREW, C.L., HUSBY, J., THULIN, C., FERINGA, F: Mikrofiltersheats in perpheral nerve surgery. Trauma I. 3, 139 - 155 (1961)

DE NEEF, K.J., JANSEN, J.R.C., VERSPRILLE, A.: Developmental Morphometry and Physiology of the Rabbit Vagus Nerv. Dev. Brain Research 4, 265 - 274 (1982)

DYCK, P.J., KARNES, J.L.: Morphometrie of neuron columns and fiber tracts in neurobiology and pathology using computer imaging. TINS 6, 138 - 141 (1981)

GRONERT, H.J., WEIGERT, M., MELLEROWICZ, H.: Ergebnisse nach mikrochirurgischer Nervennaht am Kaninchen. Hefte Unfallheilkunde 138, 331 - 333 (1979)

GUTRECHT, J.A., DYCK, P.J.: Quantitative teased-fiber and histologic studies of human sural nerve during postnatal development. J. comp. Neur. 138, 117 - 130 (1970)

HANEFELD, F.: Histochemisch nachweisbare Veränderungen in Enzymmuster des Nerven nach experimenteller Durchtrennung. Dtsch. Zeitschrift f. Nervenheilkunde 188, 357 - 383 (1966)

HAUSAMEN, J.E., SAMII, M., SCHMIDSEDER, R: Restoring sensation to the cut inferior alveolar nerve by direct anastomosis or by free autologous nerve grafting. Plast. reconstr. surg. 54 83 - 87 (1974)

HAUSAMEN, J.E.: Grundlagen der Nervenchirurgie und der Einfluß der Operationstechnik auf das Ergebnis der Nervenregeneration. Fortschr. d. Kiefer- und Gesichtschirurgie 20 131 - 134 (1976)

HAUSAMEN, J.E.: Treatment of nerve injuries by microsurgery. in: Krüger, e., Schilli, W.: Oral and Maxillofacial Traumatologie 2, Chap. 16 Quintessenz Berlin-Chicaco-Rio de Janeiro-Tokio (1984)

HORCH, H.-H.: Iatrogene Nervenläsionen bei der zahnärztlichen Behandlung Zahnärztliche Mitteilungen 74, 708 - 715 (1984)

HUETER: Zit. nach Nigst: Die Chirurgie der peripheren Nerven. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1955)

KRAUSE, W.: Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht. Verlag Wilhelm Engelmann, Leipzig (1884)

KUHLENDAHL, H.: Operationen an den peripheren Nerven. in: A. Bier, Braun, H. Kümmell: Chirurgische Operationslehre, Bd. II/1, hrsg. von E. Derra, P. Huber, W. Schmitt, Leipzig (1973)

LEHMANN, R.A., HAYES, G.J.: Degeneration and Regeneration in peripheral nerve. Brain 90, 285 - 286 (1967)

MAST, G.: Licht- und elektronenmikroskopische Befunde nach primärer Nervennaht sowie mikrochirurgischer Nerveninterposition im Tierexperiment. (Publikation in Vorbereitung)

MATRAS; H.: Grundlagen zur Entwicklung der Fibrinklebung. Fortschr. d. Kiefer- u. Gesichtschirurgie 28 154 - 157 (1983)

MILLESI, H.: Die operative Wiederherstellung verletzter Nerven. Langenbecks Arch.chir. 332 347 - 354 (1972)

MILLESI, H., BERGER, A., MEISSL, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Heilung durchtrennter peripherer Nerven. Chir. plastica (Berlin) 1 174 - 206 (1972)

MILLESI, H.: Wiederherstellung der Kontinuität nach Durchtrennung peripherer Nerven durch Nervennaht oder Nerventransplantation (Indikation und Technik). Therapeutische Umschau 32 446 - 452 (1975)

MUMENTHALER, M., SCHLIACK, H.: Läsionen peripherer Nerven. Georg-Thieme, Stuttgart (1965)

ORGEL, M.G., TERZIS, J.K.: Epineural vs. perineural Repair An Ultrastructural and Elektrophysiological Study of Nerve Regeneration. Plastic and Reconstructive Surgery 60, 80 - 91 (1977)

REIHER, K.W.: Morphometrische Analyse peripherer Nerven bei Erkrankungen des Nervensystems im Vergleich mit Kontrollfällen. Med. Dissertation, Tübingen (1979)

RIEDIGER, D.: Möglichkeiten der Mikrochirurgie in der Kiefer-Gesichtschirurgie. Zahnärztliche Mitteilungen 75, 2542 - 2553 (1985)

SAMII, M., WALLENBORN, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Spannung auf den Regenerationserfolg nach Nervennaht. Acta Neurochir. (Wien) 27 87 - 110 (1972)

SAMII, M.: Interfascikuläre autologe Nerventransplantation. Dtsch. Ärztbl. 19 1257 - 1262 (1973)

SAMII, M., SCHEINPFLUG, W.: Klinische, elektromyographische und quantitativ histologische Untersuchungen nach Nerventransplantation. Acta Neurochir. (Wien) 30 1 - 29 (1974)

SCHLOTE, W.: Bioptische Untersuchungen am Nervensystem. Münch. med. Wschr. 119 927 - 932 (1977)

SCHLOTE, W.: (Persönliche Mitteilung, 1983)

SCHMIDSEDER, R., ESSWEIN, W., HAUSAMEN, J.-E.: Vergleichende histologische Untersuchungen zum Verhalten des erhaltenen und transplantierten Nervus alveolaris inferior in frei verpflanzten Knochenspänen. Fortschr.d.Kiefer- u. Gesichtschirurgie 20, 110 - 112 (1976)

SCHMITT, F.O., BEHR, R.S.: The optical properties of vertebrate nerve axons as related to fiber size. J.cell.comp.Physiol. 9 621 - 273 (1937)

SCHWARZACHER, H.G.: Markscheidendicke und Achsenzylinderdurchmesser in peripheren menschlichen Nerven. Acta anat. (Basel) 21 26 - 46 (1954)

SHAWE, G. On the number of branches formed by regenerating nervefibers. Brit. J. Surg. 42 474 - 488 (1955)

SMITH, J.W.: Microsurgery of peripheral nerves. Plast. Reconstr. Surg. 33 317 - 329 (1964)

TETSCH, P., WAGNER, W.: Die operative Weisheitszahnentfernung. Carl-Hansa-Verlag, München (1982)

WECHSELER, W., HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Befunde zur Feinstruktur von Axonveränderungen in regenerierenden Nervenfasern des Nervus ischiadicus der weißen Ratte. Acta neuropath. (Berlin) 1 489 - 506 (1962a)

WECHSLER, W., HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Wallerschen Degeneration des peripheren Säugetiernerven. Beitr. path. Anat. 126 352 - 380 (1962b)

WOLBURG, R.: Myelination and remyelination in the regenerating visiual system of the gold fish. Exp. Brain Res. 43 199 - 206 (1981)

Für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danke ich Herrn Priv.Doz. Dr. Dr. habil D. Riediger.

Weiteren Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. W. Schlote sowie Herrn Priv.Doz. Dr. Wohlburg (Abt. für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie der Universität Tübingen) für die Überlassung eines Arbeitsplatzes und die Anleitung bei der Elektronenmikroskopie.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Peiffer (Inst. für Hirnforschung der Universität Tübingen) an dessen Institut wir die morphometrischen Messungen durchführen konnten.

Mein Dank gilt Frl. H. Munz für die Hilfe bei der Herstellung der licht- und elektronenmikroskopischen Präparate.

Frau E. Bittner danke ich für die Durchführung der Schreibarbeiten.

Ich danke meinem Kollegen Gerson Mast für die stets gute und konstruktive Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau, die in allen Phasen der Arbeiten eine große Hilfe und Unterstützung war und besonders bei den Experimenten durch ihre Assistenz als Op-Schwester wertvolle Zuarbeit leistete.

LEBENSLAUF

Am 01. Mai 1951	wurde ich, Hans-Joachim Schön, als erster von vier Söhnen des Kalkulators Johann Schön und seiner Ehefrau Walburga, geb. Vogt, in Hochspeyer geboren.
1958 - 1966	Besuch der Volksschule in Ludwigshafen am Rhein, Gartenstadt
1966 - 1971	Besuch des Staatl. Aufbaugymnasiums für Jungen in Speyer
22. 05. 1971	Reifeprüfung an diesem Gymnasium
01. 06. 1971	Einberufung zur Bundeswehr nach Immendingen zunächst als Wehrpflichtiger, dann als Soldat auf Zeit für acht Jahre
16. 05. 1974	Heirat mit der Kinderkrankenschwester Maria Luise, geb. Knoll in Ludwigshafen
SS. 1978	Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen; gleichzeitig Freistellung vom Dienst der Bundeswehr
31. 05. 1979	Entlassung aus der Bundeswehr als Oberleutnant der Reserve
09. 10. 1980	Zahnärztliche Vorprüfung in Tübingen
09. 06. 1983	Zahnärztliche Prüfung
20. 06. 1983	Approbation als Zahnarzt
31. 12. 1983	Geburt der Tochter Christina Rabea in Tübingen
05. 09. 1983 - 30. 09. 1985	Tätigkeit als Assistenzzahnarzt in einer Zahnarztpraxis in Böblingen
01. 10. 1985	Niederlassung als Zahnarzt in Böhl-Iggelheim

Druck Köhler Tübingen